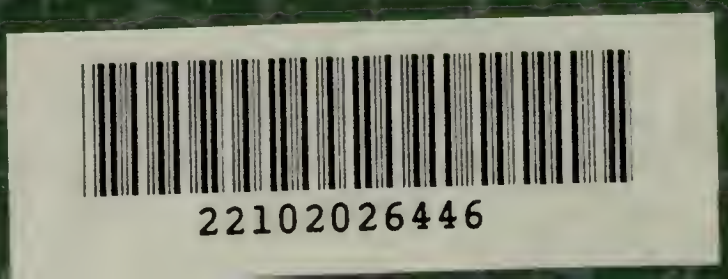
HÖBER

PHYSIKALISCHE CHEMIE

DER ZELLE UND DER GEWEBE

VERLAG VON WILHELM ENGELMANN LEIPZIG UND BERLIN


22102026446

Med
K11879

PHYSIKALISCHE CHEMIE DER ZELLE UND DER GEWEBE

PHYSIKALISCHE CHEMIE DER ZELLE UND DER GEWEBE

VON

PROFESSOR DR. MED. RUDOLF HÖBER
PRIVATDOZENT DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT KIEL

VIERTE, NEUBEARBEITETE AUFLAGE

MIT 75 TEXTFIGUREN

LEIPZIG UND BERLIN 1914
VERLAG VON WILHELM ENGELMANN

Alle Rechte, besonders das der Übersetzung, sind vorbehalten

Copyright 1914 by Wilhelm Engelmann, Leipzig and Berlin

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. welMOmec
Call
No.

Meinem lieben Kameraden

Dr. med. Josephine Höber geb. Marx

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2016

https://archive.org/details/b28082679

Vorwort zur zweiten Auflage.

Seit dem Erscheinen der ersten Auflage meiner „physikalischen Chemie der Zelle und der Gewebe“ sind vier Jahre verflossen, und als sich das Bedürfnis nach einer zweiten Auflage geltend machte, erwies es sich auch als notwendig, die meisten der Abschnitte des Buches, welche die Anwendungen der physikalischen Chemie auf die physiologischen Fragen enthalten, völlig neu zu schreiben. Ich denke, darin liegt der beste Beweis dafür, dass die Erwartungen, die ich an die Anwendung der Lehren und Methoden der physikalischen Chemie für die Entwicklung der Physiologie knüpfte, und die ich in den „Vorbemerkungen zur ersten Auflage“ zum Ausdruck brachte, nicht zu hoch gespannt gewesen sind. Wenn ich besonders namhaft machen soll, was die letzten vier Jahre Neues gebracht haben, so verweise ich vielleicht am besten auf die Lektüre der Kapitel 8 bis 10, in denen die Physiologie der Salze enthalten ist, sowie auf Kapitel 12, das die physikalische Chemie der Fermente darstellt. Die Frage nach der Bedeutung der Salze hat sich, wie man finden wird, mehr und mehr auf eine Frage nach den Beziehungen der Salze zu den Kolloiden der Protoplasten hinausgespielt; ich sah mich dadurch genötigt, den Kapiteln 8 bis 10 im 7. Kapitel eine ziemlich ausgedehnte Erörterung der physikalischen Chemie der Kolloide voranzustellen. Wenn es manchem Leser so vorkommt, als ob ich dadurch hier und da aus dem Rahmen des Buches hinausgetreten bin, der die physikalische Chemie nur da mit umspannen soll, wo sie in den Dienst der Physiologie tritt, so hoffe ich, mich damit entschuldigen zu können, dass ich von dem Studium der Kolloideigenschaften auch fernerhin noch viele Anregungen für die Physiologie erwarte.

Meinem Darstellungsplan hat es auch diesmal wieder fern gelegen, ein Buch für den praktischen Gebrauch zu schreiben; die experimentelle Technik ist deshalb wiederum nur ganz knapp behandelt, und ich verweise dafür vor allem auf das bekannte Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physikochemischer Messungen von Ostwald und Luther.

Zürich, im Oktober 1906.

Rudolf Höber.

Vorwort zur dritten Auflage.

Mein Buch, das bei seinem ersten Erscheinen im Jahre 1902 eher den Charakter eines Leitfadens hatte, in dem die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Physiologie an Hand einer Anzahl von Beispielen darzulegen war, hat nun allmählich fast zu einem Handbuch umgeformt werden müssen, um aus der Fülle einschlägiger Untersuchungen nur die wichtigsten aufzunehmen. Mit Freude und Genugtuung kann ich abermals feststellen, dass die physikalische Chemie als Grundlage für die Physiologie unentbehrlich geworden ist; aus der physikalischen Chemie der Zelle und der Gewebe ist im Verlauf weniger Jahre ein besonderer Forschungszweig der Physiologie geworden. Die Methoden, deren der Physiologe zur Forschung bedarf, sind ja ausserordentlich verschiedenartig, und nach diesen Methoden, nach den physikalischen, den chemischen, den physikochemischen Methoden die Physiologie zu gliedern, ist gewiss ein recht äusserliches Einteilungsprinzip; aber die Praxis macht vorläufig diese Gliederung notwendig. So ist beispielsweise die physiologische Chemie schliesslich doch nichts anderes als eine Sammlung von Tatsachen und Lehrsätzen, die der Anwendung der nämlichen, eben der chemischen Methode entsprungen sind. Und in derselben Weise dokumentiert sich die Biophysikochemie durch ihre Methodik als eine eigene Disziplin. Ich hatte beim Beginn der Neubearbeitung meines Buches gezögert, ob ich diesmal die reine physikalische Chemie weglassen und allein die auf die Erscheinungen des Lebens angewandte bringen sollte; aber ich bin schliesslich doch der Meinung geworden, dass man heute die Kenntnis der wesentlichen Grundzüge der physikalischen Chemie noch weniger voraussetzen kann, als die Kenntnis der organischen Chemie, und deshalb bin ich bei der früheren Form der Darstellung geblieben. Eben darin kommt ja aber auch zum Ausdruck, dass es notwendig ist, auch künftig die Physiologie noch nach ihren Hilfsmitteln einzuteilen und demgemäss auch den hier behandelten Teil der Physiologie, so wie die physiologische Chemie, als ein besonderes Forschungsgebiet abzugrenzen.

Die jetzige Neubearbeitung meines Buches machte es erforderlich, den grösseren Teil, insbesondere die Kapitel 7—12 und 14 noch einmal zu schreiben. Die physikalische Chemie der Kolloide ist ja auch in den letzten Jahren in ihrer rapiden Entwicklung fortgeschritten und besonders in demjenigen Teil, der von den Suspensionskolloiden handelt,

durch das Studium der Adsorptionsvorgänge erheblich gefördert worden; deshalb wurde nicht nur das 9. Kapitel, in dem die Kolloide abgehandelt werden, neu geschrieben, sondern es wurde auch durch ein besonderes 8. Kapitel über die Adsorption ergänzt. Und diesen weiteren Aufschwung der Kolloidchemie hat naturgemäss auch die Lehre von den physiologischen Wirkungen der Salze (Kap. 10 und 11) wieder mitgemacht. Im 12. Kapitel, welches der Elektrophysiologie vom Standpunkt der physikalischen Chemie gewidmet ist, war neben anderen Ergebnissen der letzten Jahre nunmehr auch der Darstellung der so wichtigen Nernstschen Theorie der Erregung ein breiterer Raum zu gewähren. Das 7. Kapitel ist eigens einer Kritik der Overtonschen Lipoidtheorie vorbehalten; es ist hier noch einmal der Versuch gemacht worden, die Bedeutung dieser viel angefeindeten Lehre klar zu machen und zugleich die Ansätze zu einer künftigen Theorie des physiologischen Stoffimportes und -exportes, von der wir noch weit entfernt sind, zu sammeln. Endlich bedurfte die Lehre von den Fermenten (Kap. 14) einer erneuten Bearbeitung.

Von einer Darstellung der physikochemischen Technik in einer für die Praxis ausreichenden Ausführlichkeit ist abermals Abstand genommen. Ich verweise dafür wieder auf das treffliche Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physikochemischer Messungen von Ostwald und Luther (3. Aufl. 1910), ferner auf die einschlägigen Darstellungen in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden und in Tigerstedts Handbuch der physiologischen Methodik.

Kiel, im Juni 1911.

Rudolf Höber.

Vorwort zur vierten Auflage.

Trotz der kurzen Spanne Zeit, die seit dem Erscheinen der letzten Auflage verflossen ist, war wiederum eine erhebliche Umarbeitung meines Buches notwendig, um die Fülle der neuen Veröffentlichungen dem Alten einzugliedern und das Alte unter neuen Gesichtspunkten zu betrachten. So hat fast jedes Kapitel grössere Abänderungen erfahren, und auch eine Neugruppierung des Stoffes war geboten; die physikalische Chemie der Adsorption und der Kolloide wurde der Erörterung der Zellpermeabilität vorangestellt, weil auch diese Abschnitte nun mehr und mehr die Grundlage des schwierigen Kapitels des Stoffimports und -exports bei den Zellen bilden helfen. Diese Lehre von der Permeabilität der Zellen befindet sich jetzt in einem besonders kritischen Stadium, und ich habe viele Mühe darauf verwendet, das grosse Material an einschlägigen Beobachtungen übersichtlich zu ordnen und die weit divergierenden Schlussfolgerungen, die daraus gezogen worden sind, möglichst objektiv darzustellen. Naturgemäss hat diese Zusammenstellung nur ganz vorübergehenden Wert; aber um so offenkundiger sind die zahlreichen Fragen in diesem, wie auch in vielen der übrigen Abschnitte, die sich dem Leser aufdrängen müssen und zu weiterer Forschung ermutigen, und darin liegt, — so hoffe ich von neuem, — die beste Rechtfertigung für die Existenz des Buches.

Kiel, im Juni 1914. **Rudolf Höber.**

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Vorbemerkungen zur ersten Auflage 1

Erstes Kapitel. Der osmotische Druck und die Theorie der Lösungen . . 5

Die Reizbewegungen der Pflanzen 5. Osmometer mit permeablen und mit semipermeablen Membranen 7. Messung des osmotischen Druckes nach Pfeffer 8. Osmotischer Druck und Gasdruck 10. Die Theorie der Lösungen 12. Osmotische Arbeit 13. Erklärungen des osmotischen Druckes 14. Indirekte Methoden der Bestimmung des osmotischen Druckes 16. Osmotischer Druck und Dampfdruck 16. Osmotischer Druck und Gefriertemperatur 20. Osmotischer Partialdruck 23. Osmotischer Druck konzentrierter Lösungen 24. Osmotische Partialdrucke im Blut 26.

Zweites Kapitel. Der osmotische Druck in den Organismen 28

Der Gefrierpunkt des Säugerblutes 28. Der Einfluss der Nahrung 29. Der Einfluss des Stoffwechsels 30. Der Gefrierpunkt der Körperflüssigkeiten bei den Meerestieren 32. Osmoregulation 34. Der Gefrierpunkt des Blutes bei den Süsswassertieren 38. Der Gefrierpunkt der Säfte bei Eiern und Embryonen 39. Der Gefrierpunkt der Säfte bei den Pflanzen 42. Diffusion 43. Osmotische Kompensation 46. Bedeutung der Konzentrationsgefälle für den Organismus 48. Messung des osmotischen Druckes von Zellen 49. Unterkühlungen von Geweben 50. Unterkühlungen von Lösungen 51. Unterkühlung, Gefrierpunkt und Kapillarität 54. Osmotischer Druck bei Mikroorganismen 56. Osmotischer Druck und Plasmolyse 58. Die plasmolytische Grenzkonzentration 59. Molekulargewichtsbestimmung mit der plasmolytischen Methode 61. Die Plasmahaut als Niederschlagsmembran 62. Die Bildung der Plasmahaut 64. Verhalten der Plasmahaut beim Zelltod 67. Mechanische Leistungen des osmotischen Druckes 68. Mängel der plasmolytischen Methode. Der Einfluss der Elastizität der Zellmembran 68. Der Einfluss der Oberflächenspannung; Zentraldruck 71. Der Einfluss der Quellung; Quellungsdruck 73. Turgorregulation; Katatonose und Anatonose 74. Plasmolyse bei tierischen Zellen 75. Der osmotischen Druck der Blutkörperchen; Blutkörperchenresistenz 76. Osmotische Volum- und Gewichtsänderungen ganzer Organe und Organismen 79. Turgeszenzdruck, Zentraldruck und Quellungsdruck bei tierischen Zellen 82.

Drittes Kapitel. Die Ionentheorie 85

Die isotonischen Koeffizienten 85. Die abnorme Dampfdichte 87. Dissoziation und Dissoziationsgrad bei Gasen und Lösungen 87. Die additiven Eigenschaften der Salzlösungen als Merkmale der Dissoziation 89. Dissoziation von Säuren und Laugen 90. Dissoziation und Leitfähigkeit 91. Theorie der elektrolytischen Dissoziation 93. Die Ionen als Elektrizitätsträger; Elektrolyse 95. Elektroneutralität der Elektrolytlösungen 96. Elektrolytdiffusion 98. Überführungszahlen und Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen 98.

Seite

Viertes Kapitel. Das Massenwirkungsgesetz und die Gleichgewichte in elektrolytischen Lösungen 102

Ostwalds Verdünnungsgesetz 102. Das Massenwirkungsgesetz; reversible Reaktionen 103. Reaktionsgeschwindigkeit und chemisches Gleichgewicht 104. Allgemeinster Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes 105. Das Gleichgewicht zwischen Hämoglobin, Sauerstoff und Oxyhämoglobin 107. Elektrolytgleichgewichte; die Stärke von Säuren und Basen 111. Schwächste Säuren und Basen 114. Der Neutralisationsvorgang 115. Dissoziationsgleichgewichte bei Salzen 117. Dissoziation schwacher Säuren oder Basen in Gegenwart ihrer Salze 117. Löslichkeit von Elektrolyten; das Löslichkeitsprodukt 119. Die Löslichkeit der Harnsäure und der harnsauren Salze 120. Die Dissoziation des Wassers und die hydrolytische Dissoziation 127. Physikochemie des Titrierverfahrens 130. Theorie der Indikatoren 132. Die amphoteren Elektrolyte 134. Die Eiweisskörper als amphotere Elektrolyte 139.

Fünftes Kapitel. Die quantitative Bestimmung der Wasserstoff- und Hydroxylionen 144

Die Inversionsgeschwindigkeit als Mass der H^+-Konzentration 146. Die H^+-Konzentration im Magensaft 150. Die Esterkatalyse als Mass der H^+-Konzentration 150. Die Verseifungsgeschwindigkeit als Mass der OH^--Konzentration 152. Die Geschwindigkeit der Diacetonalkoholspaltung als Mass der OH^--Konzentration 155. Theorie der Konzentrationsketten 156. Flüssigkeits- und Elektrodenpotentiale 159. Der elektrolytische Lösungsdruck 159. Das Daniellelement 161. Berechnung der elektromotorischen Kraft einer Konzentrationskette 162. Die Säure—Alkalikette und die Dissoziationskonstante des Wassers 162. Elektrochemische Messung der H^+- und OH^--Konzentration 164. Elektrochemische Messungen anderer Ionenkonzentrationen 164. Messung von H^+ und OH^- mit Indikatoren 167. Fehlerquellen bei der Indikatorenmethode 170. Das Ionenbindungsvermögen der Eiweisskörper 173. Die Reaktion organischer Flüssigkeiten 175. Kritik des Titrationsverfahrens 176. Die Reaktion des Blutes 179. Die natürlichen Schutzmittel gegen Störungen der normalen Reaktion 187. Die Wasserstoffionenkonzentration im Harn 190. Der Einfluss der Wasserstoffionen des Blutes auf die Atmung 192. Weitere Wirkungen der Wasserstoffionen des Blutes 194. Die aktuelle Reaktion des Meerwassers 195. Die aktuelle Reaktion verschiedener Sekrete 197.

Sechstes Kapitel. Die Erscheinungen an den Grenzflächen 198

Die Oberflächenspannung und ihre Messung 199. Oberflächenspannung und Adsorption; Gibbs-Thomsonsches Theorem 202. Adsorptionsgeschwindigkeit 205. Die Adsorptionsisotherme 206. Reversibilität der Adsorption 209. Die Oberflächenaktivität der Nichtleiter 211. Adsorption mehrerer Stoffe 213. Die Oberflächenaktivität der Elektrolyte 214. Die Oberflächenaktivität der Kolloide 216. Anomale Adsorption 220. Abgrenzung der Adsorptionen gegen chemische Reaktionen 222. Adsorption und Absorption 224. Adsorption an Zellen 226. Adsorption und Geschwindigkeit der Giftwirkung

Seite

227. Immunkörperreaktionen als Adsorptionsvorgänge 231. Haptogenmembranen 233. Einfluss elektromotorischer Kräfte auf die Adsorption 234. Die elektrische Ladung fester Stoffe; Kataphorese und Elektroendosmose 234. Einfluss von Elektrolyten auf die Ladung der festen Stoffe 236. Die Ladung der festen Stoffe als Folge von Adsorption; Adsorptionspotentiale 238. Diffusionspotentiale 242. Verteilungs- und Absorptionspotentiale 243. Einfluss der Ladung des Adsorbens auf die Adsorption von Elektrolyten 244. Adsorptions-, Diffusions- und Elektrodenpotentiale 246. Einiges über die physiologische Bedeutung von Kataphorese und Elektroendosmose 247.

Siebentes Kapitel. Die Kolloide 255

Einige allgemeine Eigenschaften der Kolloidlösungen. Optische Eigenschaften; das Tyndallphänomen 258. Das ultramikroskopische Bild der kolloiden Lösungen 260. Diffusionsvermögen der Kolloide 263. Der Gefrierpunkt kolloider Lösungen 264. Osmotischer Druck kolloider Lösungen 265. Filtration und Ultrafiltration kolloider Lösungen 274. Einteilung der Kolloide in Suspensionskolloide und hydrophile Kolloide 276.

Die Suspensionskolloide. Elektrische Eigenschaften 277. Elektrolytfällung der Suspensionskolloide 280. Der isoelektrische Punkt 281. Regeln der Elektrolytfällung 281. Elektrolytfällung der Suspensionskolloide und Adsorption 285. Isoelektrisches Verhalten und maximale Instabilität 288. Abhängigkeit der Fällungskraft eines Elektrolyten von der Zusatzgeschwindigkeit 290. Geschwindigkeit des Ausflockens 292. Irreversibilität der Fällungen 292. Peptisation und Umladung 293. Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden 295. Die sogenannten „unregelmässigen Reihen“ 297. Sedimentierung von Suspensionen; Agglutination 298. Fällung von Suspensionskolloiden durch Elektrolytgemische 301. Die Wirkungslosigkeit der Nichtleiter 302. Oberflächenspannung und Viskosität suspensionskolloider Lösungen 303.

Die hydrophilen Kolloide. Vergleich der Suspensionskolloide und der hydrophilen Kolloide 304. Oberflächenspannung und Viskosität hydrophilkolloider Lösungen 306. Elektrolytfällung der hydrophilen Kolloide 307. Die Fällung mit Alkalisalzen 308. Die sogenannten „Neutralsalzwirkungen“ 309. Die Gallerten 312. Quellen und Mischen; Quellungsdruck 313. Strukturbildungen in Gallerten 316. Einfluss der neutralen Alkalisalze auf die Gallerten 317. Einfluss der Neutralsalze auf den osmotischen Druck der hydrophilen Kolloide 319. Einfluss von Säure oder Lauge auf die elektrische Ladung der hydrophilen Kolloide 320. Die Fällung von Säure- und Laugeneiweiss durch Neutralsalze 321. Die sogenannten „Übergangsreihen“ bei der fällenden Wirkung der Neutralsalze 323. Einfluss der Erdalkalisalze auf die hydrophilen Kolloide 325. Einfluss der Schwermetallsalze auf die hydrophilen Kolloide 326. Einfluss der Salze seltener Erden 327. Überblick über die Salzfällungen der hydrophilen Kolloide 327. Einfluss mehrerer Elektrolyte auf die Fällbarkeit der hydrophilen Kolloide 329. Isoelektrisches Verhalten und Instabilität bei den hydrophilen Kolloiden 329. Einfluss von Säure und Lauge auf den osmotischen Druck hydrophiler Kolloide 332. Einfluss von Säure und Lauge

Seite

auf den Quellungsdruck 334. Einfluss von Säure und Lauge auf Viskosität und Oberflächenspannung der hydrophilen Kolloide 335. Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden 338. Reaktionen zwischen einem Suspensions- und einem hydrophilen Kolloid 339. Reaktionen zwischen hydrophilen Kolloiden; Reaktionen der Immunkörper 340. Das Danysz-Phänomen 342. Die „sekundäre Verfestigung" und die „Hysteresis" der Kolloidvorgänge 342. Schutzkolloide 344. Diffusion von Kolloiden und Elektrolyten durch Membranen und Gallerten 346. Die Fällbarkeit der hydrophilen Kolloide durch Nichtleiter 347.

Achtes Kapitel. Die Permeabilität der Zellen und die Theorien der Permeabilität 349

Permeabilität und Plasmolyse 350. Weitere osmotische Methoden zur Messung der Permeabilität 353. Chemische Methode der Permeabilitätsmessung 353. Optische Messung der Permeabilität; Permeabilität für Alkaloide 355. Permeabilitätsregeln von Overton 359. Die Permeabilität der Pflanzenzellen 359. Die Permeabilität der roten Blutkörperchen 366. Permeabilität und Leitfähigkeit der Blutkörperchen 372. Die Frage der Bindung der Salze in den Zellen 374. Beweise für den reichlichen Gehalt des Zellinnern an freien Ionen; „innere Leitfähigkeit" der Zellen 379. Die Kapazitätsmethode 381. Die Dämpfungsmethode 383. Die Permeabilität der Muskeln 385. Die Permeabilität des Darms und der Nieren 391. Permeabilität der Zellen einiger Wassertiere für Säuren und Basen 393. Zusammenfassung 395. Erklärungen der Permeabilität 396. Die Plasmahaut als Molekülsieb 396. Die Plasmahaut als Lösungsmittel 398. Der Verteilungssatz 400. Die Lipoidtheorie 403. Hämolyse, Cytolyse, Parthenogenese 407. Die Verteilung öllöslicher Stoffe auf Zelle und Zellumgebung 411. Die Plasmahaut ist keinesfalls bloss Lipoidhaut 412. Permeabilität und Oberflächenspannung 415. Die Plasmahaut als Eiweissmembran 424. Vitalfärbung 426. Die Ultrafiltertheorie der Vitalfärbung 428. Die Lipoidtheorie der Vitalfärbung 434. Passive, physikalische und aktive, physiologische Permeabilität 438. Permeabilität und Funktionszustand 438. Mechanismus der Permeabilitätsänderungen 443.

Neuntes Kapitel. Die Theorien der Narkose 445

Die Lipoidtheorie der Narkose 445. Ermittelung der kritischen narkotischen Konzentration 448. Parallelismus zwischen narkotischer Kraft und Verteilungsquotienten Öl : Wasser 451. Esternarkose und Esterverseifung 453. Basische Narkotika 454. Unzulänglichkeiten der Lipoidtheorie der Narkose 455. Narkose und Enzymfällung 458. Narkose und Erstickung 460. Einflüsse der Narkotika auf die Permeabilität 463. Narkose und Adsorption 466. Noch einmal die Bedeutung der Lipoide 469.

Zehntes Kapitel. Die physiologischen Wirkungen einzelner Elektrolyte . . 471

Die Beziehungen der Elektrolyte zu den Kolloiden der Zellen 472. Primärwirkungen der Elektrolyte auf die Plasmahautkolloide 473. Dissoziationsgrad und Giftigkeit der Schwermetallsalze 474. Der Einfluss der Lipoidlöslichkeit auf die Giftigkeit 477. Dissoziationsgrad und protrahierte Ein-

Seite

wirkung der Schwermetallsalze 478. Dissoziationsgrad, Lipoidlöslichkeit und Giftigkeit der Säuren und Laugen 479. Kataphorese und Säurehämolyse 483. Muskelfunktion und isoelektrisches Verhalten der Muskelkolloide 484. Elektrolytischer Lösungsdruck und Giftigkeit der Schwermetallsalze 485. Wirkung der Alkalisalze auf rote Blutkörperchen 486. Die Bedeutung der Binnensalze bei den Zellen 490. Wirkung der Alkalisalze auf pigmentierte Eier und Larven 493. Anregung zur Parthenogenese durch Alkalisalze 494. Einfluss der Alkalisalze auf die Erregbarkeit der Muskeln 496. Einfluss der Alkalisalze auf die Muskelströme 502. Einfluss der Salze auf die Herzströme 505. Einfluss der Alkalisalze auf die glatten Muskeln 505. Einfluss der Alkalisalze auf einige weitere kontraktile Gebilde 506. Einfluss der Alkalisalze auf die Flimmerbewegung 508. Einfluss der Alkalisalze auf die Nerven 510. Einfluss der Salze aufs mikroskopische Bild der Nerven 512. Weitere Einflüsse von Salzen aufs mikroskopische Bild von Geweben 514. Ultramikroskopie der Nerven 515. Einfluss von Chlorionen auf das Zentralnervensystem 515. Einige Wirkungen seltener Erden auf Pflanzenzellen 517. Einfluss einiger organischer Anionen 520.

Elftes Kapitel. Die physiologischen Wirkungen von Elektrolytkombinationen 521

Jede reine Salzlösung schädigt die Zellen. Die Ringersche Lösung 521. Die Notwendigkeit bestimmter Ionenkombinationen für Tiere und Pflanzen 523. Der Einfluss von Elektrolytgemischen auf die Entwicklung der befruchteten Funduluseier 526. Deutung der Fundulusversuche als Kolloidphänomen 529. Der Einfluss von Elektrolytgemischen auf die Cilienbewegung 532. Zwei weitere Beispiele 535. Die Bedeutung der Anionen in den Elektrolytgemischen 536. Die gegenseitige Vertretbarkeit der Kationen in den Gemischen 537. Kalziumwirkungen 542. Kalium und Magnesium 546.

Zwölftes Kapitel. Elektrische Vorgänge an physiologischen Membranen . . 549

Leitung des elektrischen Stromes durch tierische Gewebe; die Polarisation und ihr Entstehen nach Nernst 550. Theorie der elektrischen Erregung von Nernst 552. Polarisation durch Wechselstrom 553. Polarisation durch Gleichstrom 555. Polarisation durch Kondensatorentladung 555. Erregung durch Wechselstrom 556. Die „Akkommodation“ des erregbaren Organs nach Nernst 559. Erregung durch Stromstösse 559. Erregung durch Kondensatorentladung 562. Kolloidzustandsänderungen durch Wechselstrom 563. Die Akkommodation als Kolloidvorgang 565. Ein zweiter Modus der Membranpolarisation 567. Die bioelektrischen Ströme 569. Diphasische Flüssigkeitsketten 569. Diphasische Ketten mit grosser diffusionselektromotorischer Kraft 570. Diphasische Ketten mit grossen Phasengrenzkräften 573. Die Membrantheorien der bioelektrischen Ströme 579. Bernsteins Membrantheorie des Ruhestromes 579. Membrantheorie des Ruhestroms und Thermodynamik 580. Die Thermoströme von Muskeln und Nerven und die Membrantheorie 582. Membrantheorie der bioelektrischen Ströme von Haber 584. Die elektrischen Eigenschaften der physiologischen Membranen; Mechanismus der Membranströme 585. Mechanismus der Stromerzeugung bei verletzten Muskeln 586. Mechanismus der Stromerzeugung bei verletzten Pflanzen 589. Membrantheorie und Aktionsstrom 591. Die

Seite

Salzruheströme der Muskeln und die Membrantheorie 594. Membrantheorie der bioelektrischen Ströme und Narkose 596. Membrantheorie des Ruhestromes der Haut 597. Die Kataphorese der Blutkörperchen und die Membrantheorie 596. Galvanotropismus 602. Chemische Untersuchungen über die Ionendurchlässigkeit der Blutkörperchen 603.

Dreizehntes Kapitel. Die Permeabilität der Gewebe 606

Resorption im Darm 607. Die spezifische Triebkraft der Darmwand 607. Diffusion und Osmose bei der Resorption 609. Einfluss der Zell-Lipoide 613. Resorptionsweg lipoidlöslicher und lipoidunlöslicher Stoffe 615. Resorptionsgeschwindigkeit und Diffusionsgeschwindigkeit lipoidunlöslicher Stoffe 618. Leistung von Konzentrationsarbeit bei der Resorption 623. Resorption durch die Körperoberfläche 624. Durchlässigkeit der Körperoberfläche bei wirbellosen Meerestieren und Selachiern 625. Durchlässigkeit der Körperoberfläche bei Süsswassertieren; Osmoregulation 626. Osmoregulation bei den homoiosmotischen Meerestieren 628. Lymphbildung 628. Einfluss des Blutdruckes 629. Diffusion und Osmose bei der Lymphbildung 631. Organarbeit und Lymphbildung 635. Osmotischer Druck und Salzgehalt der Lymphe 638. Sekretion 639. Osmotischer Druck einiger Sekrete 641. Nierensekretion 643. Farbstoffausscheidung durch die Nieren vom Frosch 644. Die Farbstoffe gelangen durch Sekretion, nicht durch Resorption in die Epithelien 647. Farbstoffsekretion bei der Säugerniere 648. Der Anteil der Filtration an der Harnbildung 651. Die sekretorische Tätigkeit der Glomeruli 655. Die Rückresorption 657. Selektive Tätigkeit der Niere 660.

Vierzehntes Kapitel. Die Fermente 662

Das lebende Eiweiss und das Biogen 662. Die Fermente als Katalysatoren 664.

1. Die Gleichgewichtserscheinungen bei den Fermentreaktionen 666. Einfluss der Katalysatoren auf das chemische Gleichgewicht 667. „Falsche" Gleichgewichte 670. Verbindungen zwischen Katalysator und Reaktionsprodukt 672. Verschiebung des Gleichgewichts durch den Katalysator 673. Synthesen durch Fermente 676. Endotherme Reaktionen und das principe du travail maximum 677. Das Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht 678. Fermentative Synthese von Glykosiden 680. Asymmetrischer Aufbau und Abbau durch Katalysatoren 681. Fermentative Synthese von Kohlehydraten 687. Fermentative Synthese von Estern, speziell von Fetten 689. Fermentative Synthese von Eiweisskörpern 690.

2. Die Geschwindigkeit der Fermentreaktionen 692. Katalysen in homogenen Systemen 693. Katalyse durch Zwischenreaktion (Übertragungskatalyse) 694. Änderung des Reaktionstypus durch den Katalysator 698. Der Temperaturkoeffizient von Katalysen im homogenen System 699. Spezifität der Wirkung als Kennzeichen der Übertragungskatalyse 700. Katalysen in heterogenen Systemen 702. Fall 1: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion 702. Der Katalysator als günstigeres Reaktionsmedium 703. Adsorptionskatalyse 705.

Seite

Fall 2: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist eine Diffusionsgeschwindigkeit 706. Katalysen in kolloiden Systemen 709. Die Metallsole als anorganische Fermente 710. Kinetik der H_2O_2-Katalyse durch Platinsol 714. Die Enzymreaktionen 716. Einfluss der Wasserstoffionen auf die Enzyme 717. Zur Kinetik der Enzymreaktionen 720. Enzymwirkung durch Zwischenreaktion 721. Der Einfluss der Anfangskonzentration 722. Autokatalytische Vorgänge 724. Die Schützsche Regel 726. Der Einfluss der Fermentkonzentration 727. Die Enzymreaktionen als Adsorptionskatalysen 727.

Fünfzehntes Kapitel. Zur physikalischen Chemie des Stoff- und Energiewechsels 729

Der Stoffwechsel und die intrazellulären Enzyme 729. Das Zusammenwirken mehrerer Fermente 732. Räumliche Trennung einzelner Fermente durch die chemische Organisation der Zelle 734. Periodische Katalysen 738. Selbstregulation 739. Arbeitsfähigkeit chemischer Systeme 741. Verwandlung von Wärme in Arbeit 743. Verwandlung von chemischer Energie in Arbeit 744. Arbeitsfähigkeit eines galvanischen Elementes 745. Gesamter Energieumsatz in einem galvanischen Element 748. Das Nernstsche Wärmetheorem 750. Arbeitsfähigkeit eines Organismus 752. Der Begriff „Nährwert“ 753. Die Leistung mechanischer Arbeit durch den Muskel 755. Die Leistung von Konzentrationsarbeit 762. Arbeit zur Erzwingung unfreiwilliger Reaktionen 764. Die Lichtenergie 767. Die Wärmeenergie 769. Einfluss der Temperatur auf die Geschwindigkeit der Reaktionen im Organismus 769. Einfluss der Temperatur auf die chemischen Gleichgewichte im Organismus 774. Einfluss von Druck auf die Organismen 776. Einfluss des Sauerstoffdruckes auf die Oxydationen 777.

Autorenregister 781

Sachregister 799

Vorbemerkungen zur ersten Auflage 1902.

„Es ist die Sitte derer, die gern andere auf den Gipfel der Berge führen möchten, dass sie den Mitreisenden den Weg gebahnter und anmutiger schildern, als man ihn finden wird, und dass sie die Aussicht von den Bergen rühmen, auch wenn sie ahnen, dass ganze Teile der Gegend in Nebel verhüllt bleiben werden. Sie wissen, dass auch in dieser Verhüllung ein geheimnisvoller Zauber liegt, dass eine duftige Ferne den Eindruck des Sinnlich-Unendlichen hervorruft, ein Bild, das im Geist und in den Gefühlen sich ernst und ahnungsvoll spiegelt.“ So malt Alexander von Humboldt im „Kosmos“ den Seelenzustand dessen, dem sich einmal ein verheissungsvolles Land der Forscherarbeit aufgetan hat, und so schildert er den Reiz, der von allem Neuen und Unbegriffenen ausgeht, und den, der darin liegt, anderen den steinigen Weg durch das Dickicht finden zu helfen. —

Vor wenigen Jahren sprach Ostwald in seiner Hamburger Rede über Katalyse vor den deutschen Naturforschern und Ärzten es als seine volle wissenschaftliche Überzeugung aus, dass durch die neueren Fortschritte der Chemie der Physiologie eine Entwicklung bevorstehe, welche an Bedeutung der nichts nachgeben werde, welche seiner Zeit Liebig durch die erste systematische Anwendung der chemischen Wissenschaft bewirkt habe. Gemeint ist mit den Fortschritten weniger der wundervolle moderne Ausbau der alten analytischen und synthetischen Chemie auf den ehemaligen Grundlagen, als vielmehr das vollkommen neue Fundament, das durch die Entdeckungen von van't Hoff, Arrhenius, Guldberg und Waage gelegt worden ist. Was die Biologen Liebig verdanken, ist, dass er die Chemie seiner Zeit in ihre Wissenschaft hineingetragen hat, dass er sie lehrte, die normalen Bestandteile des Organismus voneinander zu trennen, zu untersuchen und die Wirkung ihrer Einverleibung wie die der Einverleibung körperfremder Stoffe, der Gifte und Arzneimittel, zu studieren. An die Namen jener Forscher aber wird sich für alle Zeiten der Ruhm heften, dass sie denen, deren Aufgabe es ist, die Lebenserscheinungen zu erklären, den Medizinern, Zoologen und Botanikern, Mittel und Wege geschaffen haben, um ins innerste Getriebe des Lebens vordringen zu können auch ohne

Hebel und Schrauben, auch ohne dass es nötig ist, die ursprünglichen Bedingungen des Lebens zu ändern, die Körperbestandteile, welche die durch Liebig neu erstandene iatrochemische Schule kennen gelehrt hat, aus ihrem natürlichen Verbande zu lösen.

Der alte Satz: „Corpora non agunt nisi soluta", gilt nirgends uneingeschränkter als in der Physiologie. Es wäre wunderbar, wenn eine Theorie der Lösungen, die zum ersten Male den Zustand der gelösten Stoffe klar aus den Eigenschaften der Lösungen ableitet, nicht auch die Vorstellung von dem Verhalten der Substanzen in den wässerig-protoplasmatischen Lösungen, in denen sich der ganze Stoffwechsel abspielt, verdeutlichen würde. Zu den alten Aufgaben der biologischen Chemie, die Bestandteile des Protoplasmas zu sondern, sie rein darzustellen, und ihre Zusammensetzung zu erforschen, gesellen sich daher die neuen, die Beziehungen der Stoffe zu ihrem natürlichen Lösungsmittel, dem Wasser, die Abhängigkeit ihres molekularen Zustands und ihrer Reaktionsweise von dem Lösungszustand zu studieren, seitdem van't Hoff im Jahre 1887 das Wesen der Lösungen aufklärte.

Noch im selben Jahre gab Arrhenius eine enorm wichtige Ergänzung und Vervollständigung von van't Hoffs Theorie, deren allgemeinster Anwendbarkeit die ganze grosse Gruppe der Elektrolytlösungen anfangs ein Hindernis zu bieten schien, indem er deren Rätsel in der Theorie der elektrolytischen Dissoziation, in der Theorie von der Existenz der freien Ionen löste. Fast die gesamte Chemie steht heutzutage unter dem Zeichen der Ionenlehre; es wäre also wiederum geradezu unbegreiflich, würde nicht auch der Biologe den Versuch machen, an dem Glanz, den sie über die Chemie verbreitet hat, eine neue Fackel zu entzünden, um in die Dunkelheit der Lebensprobleme hineinzuleuchten. Für ihn besteht ein Anlass dazu umso mehr, als die Dissoziationstheorie in allererster Linie ihre Bedeutung für den Zustand der Substanzen in wässeriger Lösung hat, der ja eben fast allein bei den Organismen in Frage kommt.

Vielleicht am folgenschwersten für die Biologie wird aber die Formulierung des Massenwirkungsgesetzes durch Guldberg und Waage. Schon im Jahre 1867 wurde das Gesetz von den norwegischen Forschern aufgestellt; aber selbst im Gebiet der chemischen Wissenschaft war die Zeit seines Regimes damals noch nicht erfüllt. Erst im Bunde mit van't Hoffs und Arrhenius' Theorien kommt es jetzt zu seiner ganzen Bedeutung; in die Physiologie gräbt es eben seine ersten tiefen Spuren ein.

Das Gesetz von Guldberg und Waage beherrscht die chemische

Statik und die chemische Dynamik; d. h. es definiert die Bedingungen, unter denen ein Gleichgewichtszustand zwischen verschiedenen chemischen Verbindungen existenzfähig ist, und die Folgen, die aus einer Störung des Gleichgewichtes resultieren, nämlich erstens die Art der Restitution, der Kompensation der eingetretenen Störung, und zweitens die Geschwindigkeit, mit der die Neuformierung des Gleichgewichtes erfolgt. In den Organismen haben wir nun chemische Systeme vor uns, die schon vor langer Zeit als bewegliche, als dynamische Gleichgewichte von Emil du Bois-Reymond bezeichnet worden sind, als Systeme, deren Zustand durch ein derartiges Ineinandergreifen und Gegeneinanderwirken mannigfacher chemischer Prozesse charakterisiert ist, dass trotz der lebenslänglichen Kontinuität der Prozesse in ihnen doch ein gleichförmiger Dauerzustand, eine Konstanz in der Zusammensetzung möglich ist, und dass wenigstens innerhalb gewisser Bedingungsgrenzen auf Störungen des Zustandes durch das Eingreifen äusserer Kräfte selbstregulatorisch die Bildung einer neuen Bilanz der einander entgegenwirkenden Prozesse folgen kann. Früher, als nicht einmal die Chemiker, viel weniger die Biologen sich um die Existenz der einfachen chemischen Gleichgewichte zwischen Körperpaaren oder um die Gleichgewichte zwischen grösseren Körpergruppen kümmerten, glaubte man oft, in dem dynamischen Gleichgewicht bei den Organismen ein für diese ganz spezifisches Phänomen, einen spezifisch vitalen Charakter gefunden zu haben, der seine besondere Erklärung forderte. Heute schwebt das Problem des dynamischen Gleichgewichtes der Organismen nicht mehr völlig in der Luft, sondern es lässt sich als der Schlussstein und als die Krönung eines hohen und kühnen Gebäudes betrachten, dessen obere Stockwerke ebenso auf den unteren aufruhen, wie die Lösung der höchsten Fragen auf der Erledigung der einfacheren basieren muss. Die Fundamente für den Bau sind durch die Physikochemiker schon gelegt, auch die eigenartigen Gerätschaften von ihnen gegeben. Das Weiterbauen ist Sache der Physiologen, ebenso wie die Erprobung der alten Werkzeuge und deren Umformung oder Neuschaffung für die speziellen Zwecke, denen mit einer automatischen Anwendung der alten Mittel nicht immer gedient sein wird.

Es ist also eine überwältigende Fülle von Aufgaben, die durch die echt moderne, erstaunlich rasche Entwicklung der physikalischen Chemie im Verlaufe weniger Jahre nun an die Biologen herangetreten ist. Die jüngeren Forscher haben darüber oft geklagt, dass die Zeiten Johannes Müllers, Helmholtz', Claude Bernards, du Bois-Reymonds und Ludwigs vorbei sind, in denen das ganze Gebiet der Physiologie als

jungfräuliches, unbeackertes Arbeitsfeld vor dem Forscher lag, als „das Zeitalter der Naturwissenschaften“ angebrochen war. Heute wirkt die physikalische Chemie wieder so befruchtend, wie damals Physik und Chemie. Wenigstens treibt die physikalische Chemie verstreut an allen Ecken und Enden im Gebiet der Physiologie ihre Keime für eine reiche Ernte, und es war ja von je her, wie Humboldt sagt, „ein sicheres Kriterium der Menge und des Wertes der Entdeckungen, die in einer Wissenschaft zu erwarten sind, wenn die Tatsachen noch unverkettet, fast ohne Beziehung zueinander dastehen“. Die folgenden Seiten sind in der Absicht geschrieben, die jungen Keime ins rechte Licht zu setzen, in dem sie sich fortentwickeln können.

Ich weiss aus eigener Erfahrung, wie schwer es oft ist, zu den physiologischen Untersuchungen, die auf der physikalischen Chemie fussen, in das richtige Verhältnis zu kommen. Wenige von den Errungenschaften, die absolut nicht ohne die physikalische Chemie hätten gewonnen werden können, sind hervorragend genug, um unmittelbar den Wert der neuen Lehre zu beweisen. Auf der anderen Seite kommt es einem aber bei vielen Arbeiten so vor, als müsste die Freude an der Existenz der neuen Wissenschaft, die aus ihnen spricht, nur von der subjektiven Brille herrühren, durch die so vielen alles Neue rosiger gefärbt und darum begehrenswerter als nötig erscheint; oder es verleidet einem die ganze physikalische Chemie, wenn man auf Arbeiten stösst, in denen sie keine grössere Bedeutung hat als die eines Modeanzuges, der im nächsten Jahr durch ein beliebiges anderes ebenso willkürliches Phantasiekostüm ersetzt werden kann. Zur rechten Würdigung kommt man sicherlich am ersten, wenn man vorweg eins der glänzenden Lehrbücher von Ostwald, Nernst oder van 't Hoff studiert. Für diejenigen, die noch nicht davon überzeugt sind, dass sich diese Mühe lohnt, die erst einen flüchtigen Blick ins neue Land tun wollen, ehe sie selbst es mit bearbeiten helfen, für die ist dieses Buch geschrieben. Hoffentlich fühlt sich der Mediziner und der Naturwissenschafter mit den Durchblicken durch die Wolkenrisse und durch die Nebelhüllen, denen die folgenden Fragmente ähneln, für den zeitweilig mühsamen Weg bis hin zu den Aussichtspunkten entschädigt.

Erstes Kapitel.

Der osmotische Druck und die Theorie der Lösungen.

Einige merkwürdige Beobachtungen an Pflanzen bildeten den Ausgangspunkt für die Betrachtungen, welche van't Hoff an die Eigenschaften der Lösungen anknüpfte, und welche ihn zu seiner „Theorie der Lösungen" führten, die heute zu den unentbehrlichen Grundlagen der Physiologie gehört. Auch hier sollen an den Eingang die botanischen Untersuchungen gestellt werden, und es soll noch einmal der Weg durchschritten werden, auf dem die Wissenschaft zu den Lösungsgesetzen vorgedrungen ist.

Die Reizbewegungen der Pflanzen. Es gibt bei einer grossen Zahl von Pflanzen Bewegungen von Organen, die mehr oder weniger rasch auf einen Reiz hin erfolgen; die Blätter der Mimosa pudica, mancher Leguminosen und Oxalideen schlagen zusammen, die Staubfäden von Cynara, Centaurea, Berberis, Helianthemum verkürzen oder krümmen sich nach einem Anstoss. Diese Reizbewegungen der Pflanzen konnte Pfeffer bis zu einem gewissen Grade erklären. Wenn man nämlich die Verkürzung eines Staubfadens von Cynara Scolymus oder von Centaurea Jacea, die 20—25 % der ursprünglichen Länge des Fadens ausmachen kann, unter dem Mikroskop beobachtet, so sieht man, dass die langgestreckten Parenchymzellen auf den Reiz hin durch Längenabnahme ihr Volumen verkleinern, und dass Wasser in die Interzellularräume austritt; man findet ferner, dass das Volumen des ganzen Fadens sich ebenfalls durch Wasseraustritt verkleinert, dass dabei keine oder nur eine unbeträchtliche Dickenzunahme stattfindet, und dass der Turgor des Organes abnimmt. Der ganze Prozess ist also durchaus verschieden von dem Vorgang der Muskelverkürzung, bei dem der Turgor des Muskels zunimmt, das Volumen ungeändert bleibt, der Umfang sich vergrössert. Hier bei dem pflanzlichen Organ handelt es sich um das Zusammenschnellen eines länglichen, für gewöhnlich in der Längsrichtung gespannt gehaltenen Fadens; denn unmittelbar nach dem Eintritt der Verkürzung kann man den Staubfaden durch Zug wieder auf die doppelte Länge und mehr aus-

dehnen, und lässt man die Enden wieder los, so schnellt er wieder zusammen. Im ungereizten Zustand wird irgendwie in den Zellen Wasser festgehalten, das deren elastische Längswände ausdehnt, bei der Reizung wird das Wasser frei, die passiv gestreckten Wände können in ihre eigentliche Ruhelage übergehen, sich verkürzen und pressen dabei das Wasser aus den Zellen durch sich hindurch in die Interzellularräume aus, und aus diesen fliesst es ab und verlässt den Faden. Nach einiger Zeit erlangen die Zellen dann wieder das Vermögen, Wasser anzuziehen, sie nehmen mehr und mehr an Volumen zu, die Längswände werden wieder gestreckt, der Faden geht aus dem gereizten in den ungereizten Zustand über.

Fragt man nun nach der Kraft, mit welcher das Wasser in den Zellen festgehalten wird, und mit welcher es die Zellwände dehnt, oder fragt man, was auf das Gleiche herauskommt, nach der Arbeit, welche aufzuwenden ist, um die durch den Reiz zusammengeschnellten Wände wieder entgegen ihrem Verkürzungsbestreben auf die ursprüngliche Länge auszudehnen, so führt die Rechnung zu Werten von unerwarteter und erstaunlicher Höhe. Man muss nämlich, wenn man die verkürzten Staubfäden bloss um 10 % ihrer Länge wieder ausdehnen will, eine Zugkraft von ca. 1·5 g auf sie wirken lassen, diese Kraft greift an einer Fläche von 0·1 qmm, dem mittleren Querschnitt eines Staubfadens an; es muss also ein Druck von 1·5 kg pro 1 qcm auf die Innenfläche der Zellwände wirken, wenn diese wieder auf die Länge ausgedehnt werden sollen, die dem ungereizten Zustand entspricht, es muss dauernd mindestens ein Druck von 1·5 Atmosphären im Inneren der Zellen herrschen, solange der Staubfaden unverkürzt bleibt. Mindestens; denn erstens ist der Druck auch nach dem Eintritt des Reizerfolges noch nicht vollständig im Inneren der Zellen aufgehoben, zweitens nehmen die für gewöhnlich mit Luft, während der Verkürzung mit Wasser gefüllten Interzellularräume etwa 20 % des Fadenquerschnitts ein, beteiligen sich aber nicht an der Druckentwicklung, sondern verhalten sich vollkommen passiv, und drittens übersteigt die Verkürzung der Fäden meistens den Betrag von 10 % der Länge, der der Berechnung des Binnendrucks der Zellen zugrunde gelegt ist, beträchtlich. Man greift also nicht zu hoch, wenn man annimmt, dass die Innenflächen der Zellwände im Ruhezustand unter einem hydrostatischen Druck von 2—4 Atmosphären stehen.

Wenn man nun nach einer Erklärung für diese erhebliche Leistung sucht, so wird man wohl zu allererst an einen osmotischen Vorgang denken; denn das Protoplasma mit seiner Oberflächenschicht, die vom

Gewebswasser bespült wird, ist ja vergleichbar einer Salzlösung, welche durch eine tierische Membran von reinem Wasser getrennt ist, welche Wasser anzieht und umso mehr Wasser anzieht, je konzentrierter sie ist, vergleichbar einem Dutrochetschen Endosmometer, in dem durch Osmose eine hydrostatische Druckdifferenz zustande kommt. Der plötzliche Austritt des Wassers aus der Zelle auf einen Reiz hin könnte dann entweder durch eine plötzliche Abnahme der Konzentration an gelösten Stoffen, von denen die Wasseranziehung abhängig ist, verursacht sein, indem etwa plötzlich durch eine chemische Reaktion der gelöste Stoff koagulierte, ausfiele, sich kondensierte oder dergleichen, oder die Ursache könnte in einer plötzlichen chemischen oder physikalischen Änderung der Oberflächenschicht, der abgrenzenden Membran gelegen sein, welche von einem so reichlichen Austreten der gelösten Stoffe aus dem Zellinneren in das Gewebswasser gefolgt wäre, dass auch nur noch wenig Wasser festgehalten werden könnte[1]). Beides wäre als Reizerfolg denkbar, beides hätte ein Überwiegen der elastischen Kraft der Zellwände über die bis dahin standhaltende osmotische Kraft zur Folge, und während die Zellwände sich entspannten, müsste das vorher angezogene Wasser nun aus dem Zellinneren herausgepresst werden. Es fragt sich nur, ob auf osmotischem Wege ein so unerwartet hoher hydrostatischer Druck von 2—4 Atmosphären, wie er nach den geschilderten Untersuchungen innerhalb der Zellwände angenommen werden muss, entwickelt werden kann.

Die Erfahrungen, die bis zur Zeit der Pfefferschen Experimente gemacht worden waren, sprachen durchaus dagegen. Füllt man ein Dutrochetsches Osmometer selbst mit einer konzentrierten Salzlösung und setzt es in reines Wasser ein, schafft also so günstige Bedingungen für die Ausbildung einer hydrostatischen Druckdifferenz, wie sie im Organismus in keinem Fall gegeben sind, so erhält man doch niemals Steighöhen von 20—40 m, die einen Druck von 2—4 Atmosphären repräsentieren würden. Dennoch handelt es sich um Druckdifferenzen durch Osmose.

Osmometer mit permeablen und mit semipermeablen Membranen. Schliesst man ein Osmometerrohr, wie gewöhnlich, durch eine tierische Membran und füllt es etwa mit einer konzentrierten Kupfersulfatlösung, so beobachtet man, dass langsam der Überdruck im Osmometer steigt, während Hand in Hand damit mehr und mehr Kupfersulfat aus dem Osmometer in das reine Wasser ausserhalb herüberdiffundiert und es

[1]) Zu einer elektroosmotischen Theorie der Reizbewegungen von Bernstein siehe Kap. 6 und Kap. 15.

blau färbt; die Konzentrationsdifferenz, die gerade den osmotischen Wasserstrom bedingt, nimmt also stetig ab, und die sich einstellende maximale Niveaudifferenz ist darum auch gar kein Mass für die Kraft, mit der Wasser durch eine konzentrierte Kupfersulfatlösung angezogen wird; eine wirkliche Messung dieser Kraft ist bei der getroffenen Versuchsanordnung überhaupt nicht möglich, weil die Niveaudifferenz nie stationär wird, sondern sich wegen des fortwährenden Herausdiffundierens der gelösten Substanz auch fortwährend ändern muss. Es gibt aber Membranen, die exakte Messungen möglich machen, weil sie für manche gelöste Stoffe völlig undurchgängig sind, während sie Wasser durchlassen, die sogenannten halbdurchlässigen oder semipermeablen Membranen; zu ihnen gehören unter anderen die Traubechen Niederschlagsmembranen[1]), mit Hilfe deren Pfeffer der Nachweis glückte, dass die rätselhaften hohen Drucke im Zellinneren durch Endosmose erklärbar sind.

Eine solche Niederschlagsmembran lässt sich in der folgenden Weise herstellen. Lässt man aus einer Kapillarpipette einen Tropfen einer starken Kupfersulfatlösung langsam in der Oberfläche einer verdünnten Lösung von Ferrocyankalium ausfliessen, so umgibt er sich sofort mit einer Membran von Ferrocyankupfer und bleibt, wenn man die Pipette hebt, in Form eines mit blauer Lösung gefüllten Beutels an der Flüssigkeitsoberfläche hängen. Der Beutel vergrössert sich mehr und mehr durch Wassereintritt von aussen. Man sieht das nicht bloss an der Zunahme seines Umfanges, sondern auch daran, dass Schlieren konzentrierter und darum schwererer Ferrocyankaliumlösung von der Oberfläche des Beutels senkrecht abwärts sich erstrecken. Um den Eintritt von reinem Wasser handelt es sich; denn die Lösung innerhalb der Niederschlagsmembran bleibt klar, es kommt nicht etwa durch Durchtritt von Ferrocyankalium auch innen eine Bildung von Ferrocyankupfer zustande. Membranen von ähnlichen Eigenschaften lassen sich mit Hilfe von Gerbsäure und Leim, von Eisenchlorid und Ferrocyankalium, von Chlorcalcium und Dinatriumphosphat herstellen; alle sind für die beiden membranogenen Verbindungen und manche andere Stoffe semipermeabel.

Messung des osmotischen Druckes nach Pfeffer. Als Endosmometermembranen sind die Niederschlagsmembranen nun aber zunächst wegen ihrer grossen Zartheit und Labilität im Gegensatz zu den tierischen Häuten gar nicht zu gebrauchen; aber dies Hindernis für die osmo-

[1]) M. Traube, Zentralbl. f. die mediz. Wissensch. 1864, 609, 1866, 97 u. 113. Arch. f. Physiol. 1867, 87 u. 129.

tischen Untersuchungen lässt sich durch einen Kunstgriff aus dem Wege räumen. Pfeffer vermutete in den Oberflächenschichten der Protoplasmen semipermeable Membranen; das konnten auf jeden Fall nur ausserordentlich feine Gebilde sein, die die grossen Drucke von mehreren Atmosphären allein dann auszuhalten vermochten, wenn sie auf einem festen, wenn auch porösen Widerlager aufruhten; und dieses ist in den Pflanzenzellen in Gestalt der Zellulosemembranen gegeben, die den Protoplasten umschliessen. Die Pflanzenzellen ahmte nun Pfeffer nach; er tränkte einen Tonzylinder aus einem Daniellelement, der der Zellulosehaut entsprechen sollte, mit Kupfersulfatlösung, setzte darauf den Zylinder in eine Lösung von Ferrocyankalium und lagerte so in die Poren der Tonmasse eine Niederschlagsmembran ein, die, gestützt und getragen von dem festen Ton, hohen Drucken Widerstand zu leisten vermochte. Auch in dieser Situation sind die Membranen noch relativ labil und bekommen leicht Risse, die die Versuche vereiteln. Am besten verfährt man so, dass man durch die auf der einen Seite von Kupfersulfatlösung, auf der anderen von Ferrocyankaliumlösung bespülte Tonzelle einen elektrischen Strom schickt, der eine elektrolytische Vereinigung der Kupfer- und der Ferrocyanverbindung zuwege bringt[1]). Nach der Herstellung der Niederschlagsmembran wäscht man den Zylinder mit Wasser, füllt ihn mit einer Lösung von Kupfersulfat oder von einer anderen Verbindung, für die die Membran undurchlässig ist, setzt mit Hilfe eines Stopfens ein enges Steigrohr oder auch ein Quecksilbermanometer in die gefüllte Zelle und bringt den so armierten Apparat in reines Wasser. Im Verlaufe mehrerer Stunden stellt sich alsdann eine hydrostatische Druckdifferenz her, die nun gegenüber den Versuchen mit tierischen Membranen einen ganz konstanten Wert annimmt, einen Wert, der auch dann immer wieder erreicht wird, wenn man eine andere Niederschlagsmembran herstellt und nur die gleiche Lösung verwendet, während bei tierischen Häuten die maximale Niveaudifferenz trotz Gleichheit der Lösung von Membran zu Membran wechselt, weil diese bald mehr, bald weniger durchlässig für den aufgelösten Stoff sind. Den für eine Lösung charakteristischen Druck, den man mit Hilfe der Niederschlagsmembranen als Wasser- oder Quecksilberdruck misst, bezeichnet man als ihren osmotischen Druck.

Ganz genau ist übrigens diese Druckmessung nur dann, wenn das Steig-, resp. Manometerrohr so eng ist, dass das in dasselbe hineingetriebene Flüssigkeitsquantum gegenüber der im Tonzylinder befindlichen

[1]) Morse und Horn, Amer. Chem. Journ. 26, 80 (1901); Morse und Frazer, ebenda 28, 1 (1902) und 34, 1 (1905).

Menge nicht in Betracht kommt. Hineingetrieben wird ja Flüssigkeit dadurch, dass Wasser von aussen durch die Niederschlagsmembran in den Zylinder eindringt; wäre dies Wasserquantum beträchtlich, so bedeutete das eine Verdünnung der Lösung, und man mässe tatsächlich den osmotischen Druck einer verdünnteren als der zur Untersuchung hergestellten Lösung; ist aber das Manometerrohr eng, dann wird schon durch den Eintritt eines winzigen Wasserquantums die Lösung im Manometer bis zu der dem osmotischen Druck entsprechenden Höhe emporgetrieben. Es ist hier dasselbe wie bei allen Druckmessungen mit Hilfe von Manometern: die drückende Substanz leistet eine Arbeit, die durch das Produkt von Druck und Volumen bestimmt ist; ist der zweite Faktor dieses Produktes, das Volumen, über das hinaus die Arbeit geleistet wird, sehr klein, so ist die geleistete Arbeit ein direktes Mass für den Druck.

Die mit dieser Methode gemessenen Drucke betragen schon für geringe Konzentrationen an gelöstem Stoff ziemlich hohe Werte. Der osmotische Druck einer nur einprozentigen Traubenzuckerlösung ist bei 0° etwa 1·24 Atmosphären, der einer einprozentigen Kochsalzlösung fast 7 Atmosphären, also hohe Drucke bei Konzentrationen, die den im Organismus gegebenen wohl entsprechen. Die Möglichkeit, die reizempfängliche Streckstellung bei den reizempfindlichen pflanzlichen Organen mit der Entwicklung hoher osmotischer Drucke durch die Protoplasten zu erklären, war dadurch dargetan.

Osmotischer Druck und Gasdruck. Füllt man nun die Pfefferschen Tonzellen mit verschieden konzentrierten Lösungen eines und desselben Stoffes, so findet man, dass der osmotische Druck mit dem Gehalt steigt. Die folgenden Versuche von Pfeffer[1]) demonstrieren das:

Rohrzuckergehalt in Gewichtsprozenten	Druck in cm Quecksilber	$\frac{\text{Druck}}{\text{Gehalt}}$
1	53·5	53·5
2	101·6	50·8
4	208·2	52·1
6	307·5	51·3

Die Konzentration ist also ein Faktor, der den osmotischen Druck bestimmt; ein zweiter ist die Temperatur. Die Abhängigkeit des Druckes

[1]) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen S. 110 (1877). Siehe ferner: H. N. Morse mit Lovelace, Frazer, Holland u. Mears, Amer. Chem. Journ. **37**, 324 (1907); **40**, 1 (1908); **41**, 257 (1909); **45**, 91 (1911); Cohen u. Commelin, Zeitschr. f. physik. Chem. **64**, 1 (1908).

von beiden Variablen, von Temperatur und Konzentration, lässt sich nach den Pfefferschen Experimenten für eine Rohrzuckerlösung darstellen durch die Formel:

$$P = n \,.\, 0{\cdot}652 \,.\, (1 + \alpha t),$$

wenn P den Druck, n den Gehalt in 100 g Wasser, t die Temperatur und α einen Temperaturkoeffizienten darstellt.

Diese Abhängigkeit des osmotischen Druckes von Konzentration und Temperatur erinnert an das gleiche Verhalten des Gasdruckes, und die Analogie wird noch auffälliger dadurch, dass die Konstante α den Wert $0{\cdot}00367 = \frac{1}{273}$ zeigt, also den Wert der Gay-Lussacschen Zahl.

Die Gasgesetze. Erinnern wir uns, dass das Verhalten der Gase durch die folgenden Gesetze bestimmt wird:

1. Der Druck p einer Gasmasse ist bei konstanter Temperatur umgekehrt proportional dem Volumen v, also, da Gasvolumen und Gaskonzentration reziproke Werte sind, direkt proportional der Konzentration c. (Gesetz von Boyle und Mariotte.) Formuliert heisst das:

$$pv = \frac{p}{c} = \text{konst.}$$

2. Der Druck p einer Gasmasse steigt bei konstant gehaltenem Volumen um einen bestimmten, von der Natur des Gases unabhängigen Betrag, wenn man die Temperatur um eine bestimmte Zahl von Graden erhöht. Das Entsprechende gilt für das Volumen v derselben Gasmasse bei Konstanthaltung des Druckes. Der Betrag hat für Änderung der Temperatur um 1° den Wert $0{\cdot}00367 = \frac{1}{273}$ (Gesetz von Gay-Lussac). Diese Regel lässt sich ausdrücken durch die Formeln:

$$p_t = p_0 \,(1 + 0{\cdot}00367\, t) = p_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right),$$

wenn p_t und p_0 die Drucke bei der Temperatur $t°$ und einer beliebigen Ausgangstemperatur, etwa 0°, bedeuten, und:

$$v_t = v_0 \,(1 + 0{\cdot}00367\, t) = v_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right),$$

wenn v_t und v_0 die entsprechenden Volumina bedeuten.

Beide Gesetze lassen sich folgendermassen zusammenfassen: Geht man von einer bestimmten Gasmenge mit dem Volumen v_0 aus und erwärmt sie bei konstantem Druck p_0 auf $t°$, so steigt das Volumen auf $v_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right)$. Das Produkt $p_0 v_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right)$ ist nach dem Boyle-Mariotteschen Gesetz eine für die Temperatur $t°$ charakteristische Konstante k_t. Variiert man nun bei der Temperatur $t°$ Druck und Volumen, so ist das Produkt von zwei beliebigen Werten p und v ebenfalls gleich k_t. Es folgt also, dass:

$$pv = p_0 v_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right)$$

ist, oder:

$$pv = \frac{p_0 v_0}{273} (273 + t).$$

Drücken wir die Temperatur in Graden der absoluten Skala aus, in der der Nullpunkt der gewöhnlichen Skala den Wert 273 hat, so geht die Formel über in:

$$pv = \frac{p_0 v_0}{273} T,$$

wenn T die absolute Temperatur bedeutet.

$\frac{p_0 v_0}{273}$ ist aber bei der Wahl bestimmter Einheiten eine für alle Gase konstante Grösse. Entsprechend der Regel von Avogadro verhalten sich die Massen der Gase, die bei gleicher Temperatur und gleichem Druck das gleiche Volumen einnehmen, wie ihre Molekulargewichte; wählt man also von den verschiedensten Gasen Mengen, die ihrem Molekulargewicht, in Grammen ausgedrückt, entsprechen, Mengen, die man als Gramm-Moleküle oder nach Ostwald als Mole bezeichnet, und hält sie bei 0° und einem Druck von 760 mm Quecksilber, so nehmen sie alle den gleichen Raum, nämlich einen Raum von 22·42 Litern ein. Der konstante Wert $\frac{p_0 v_0}{273}$ wird also für Gramm-Moleküle bei 0° und $p = 1$ Atmosphäre = 760 Millimeter Quecksilber gleich $\frac{1 \,.\, 22{\cdot}42}{273} = 0{\cdot}0821 = R$. Dieser Wert heisst die Gaskonstante. Für gramm-molekulare Mengen von Gasen gilt also als allgemeinstes Gesetz:

$$pv = RT = 0{\cdot}0821\, T.$$

In Worten ausgedrückt heisst das: die Arbeit, welche zur Entwicklung von 1 Mol irgend eines Gases aufgewendet werden muss, beträgt 0·0821 T Literatmosphären. Rechnet man die Arbeit in kalorisches Mass um, indem man als Kalorie die zur Erwärmung von 1 g Wasser um 1° benötigte Wärmemenge bezeichnet, so ergibt sich:

$$pv = 1{\cdot}99\, T \text{ kal.}$$

Die Theorie der Lösungen. Eine Beziehung wie beim Gasdruck zu Volumen und Temperatur besteht, wie wir sahen, nun auch beim osmotischen Druck, den ein gelöster Stoff ausübt. Es fragt sich darum, ob ein gelöster Stoff in seinem Verhalten nicht vollkommen den Gasen analog sich verhält, also ob nicht auch dieselbe Konstante R die Druck-, resp. Volumgrösse molekularer Mengen gelöster Stoffe bestimmt. Der Prüfung daraufhin unterzog van't Hoff die Pfefferschen Ergebnisse.

Aus der von ihm aus Pfeffers Zahlen für den osmotischen Druck von Rohrzuckerlösungen abgeleiteten Formel:

$$P = n \,.\, 0{\cdot}652 \left(1 + \frac{1}{273} t\right)$$

wird für $t = 0$ und $n = 1$:

$$P = 0{\cdot}652.$$

Für eine einprozentige Rohrzuckerlösung ist das Volumen v, in dem sich ein Grammolekül gleich 342 g befindet, 34·2 Liter gross; in diesem Falle ist also:

$$\frac{p_0 v_0}{273} = \frac{0{\cdot}652 \,.\, 34{\cdot}2}{273} = 0{\cdot}0817 = r,$$

die aus den Pfefferschen Experimenten berechnete „Gaskonstante" hat also annähernd denselben Wert wie die Grösse R, die absolute Grösse des osmotischen Druckes entspricht also in der Tat dem Gasdruck. Es lässt sich daher als Grundsatz für die Theorie der Lösungen sagen: „Der osmotische Druck einer Lösung entspricht dem Druck, welchen die gelöste Substanz bei gleicher Molekularbeschaffenheit als Gas oder Dampf im gleichen Volumen und bei derselben Temperatur ausüben würde" (van't Hoff)[1]. Löst man also von verschiedenen Stoffen in je 22·4 Litern Wasser bei 0° Mengen auf, die je einem Grammolekül entsprechen, so erhält man „äquimolekulare" Lösungen, die alle einen osmotischen Druck von einer Atmosphäre ausüben, oder verteilt man dieselben Mengen unter sonst gleichen Bedingungen auf 1 Liter Wasser, so betragen die Drucke aller Lösungen 22·4 Atmosphären. Nimmt man aber umgekehrt zum Ausgangspunkt Lösungen von gleichem osmotischen Druck, sogenannte isosmotische oder isotonische Lösungen, also etwa Lösungen von einer Atmosphäre, so müssen sich die Mengen der aufgelösten Stoffe wie ihre Molekulargewichte verhalten.

Osmotische Arbeit. Die Analogie im Verhalten der gelösten Stoffe und der Gase ist eine weitgehende. So kann ein Stoff bei seiner Auflösung geradeso Arbeit leisten, wie ein Gas bei seiner Entwicklung. Eine semipermeable Membran trenne z. B. eine Schicht reinen Wassers von einer darunter befindlichen Schicht der konzentrierten Lösung eines Stoffes, welcher zum Teil ungelöst als „Bodenkörper" am Boden des Gefässes liegt; die konzentrierte Lösung habe den osmotischen Druck von p Atmosphären. Geht nun ein weiteres Mol des löslichen Stoffes in konzentrierte Lösung über, indem sich die Membran über das Volumen v von reinem Wasser aufwärts verschiebt, so kann dabei die Arbeit $pv = RT$ gewonnen werden, indem etwa ein auf der Membran lastendes entsprechendes Gewicht gehoben wird. Umgekehrt erfordert

[1]) van't Hoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 488 (1887).

es geradeso einen Arbeitsaufwand, um eine Lösung zu konzentrieren, d. h. ihren osmotischen Druck zu steigern, wie es Arbeit kostet, ein Gas zu komprimieren. Man kann sich die Art einer solchen Arbeitsleistung und ihren Effekt am besten nach van't Hoff an folgendem, dem Osmometer nachgebildeten Modell (Fig. 1) klar machen:

In das Wasser *W* taucht ein Zylinder *C*, welcher unten mit einer semipermeablen Membran verschlossen und mit der Lösung *L* gefüllt ist. Übt man nun auf den Stempel, welcher die Lösung nach oben hin abschliesst, einen Druck aus, welcher grösser ist, als der osmotische Druck der Lösung, so steigt dieser, indem Wasser von *L* nach *W* übertritt, bis er dem am Stempel aufgewendeten Druck gleich geworden ist. Die aufgewendete Arbeit wird geradeso wie bei einer Gaskompression in Wärme verwandelt, sowie umgekehrt die „Verdünnungsarbeit", welche ein gelöster Stoff in einer geeigneten Maschinerie zu leisten vermag, indem er sich auf ein grösseres Volumen Lösungsmittel verteilt, auf Kosten der Umgebungswärme zustande kommt. Gas wie Lösung sind also Gebilde, welche „Volumenergie" aufzunehmen wie abzugeben vermögen.

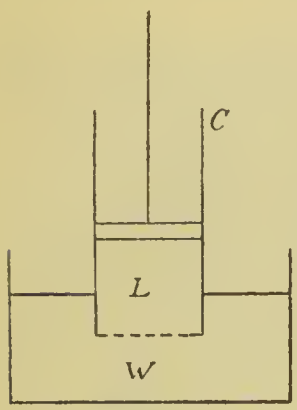


Fig. 1.

Erklärungen des osmotischen Druckes. Falls man nun das Bedürfnis nach möglichster Anschaulichkeit von der Entfaltung des osmotischen Druckes hat, so kann man sich die Sache folgendermassen vorstellen: da der gelöste Stoff sich im Lösungsmittel geradeso verhält, wie ein Gas im Gasraum, so lässt sich das Zustandekommen des osmotischen Druckes auch geradeso versinnbildlichen, wie das Zustandekommen des Gasdruckes. Nun stellt die kinetische Gastheorie den Druck, welchen eine Gasmasse bei einer bestimmten Temperatur auf einschliessende Wände ausübt, als den Effekt der Stösse dar, welche die in allen Richtungen mit einer von der Temperatur abhängigen Geschwindigkeit durcheinander fliegenden Gasmoleküle den Wänden versetzen. Also kann man auch die Moleküle der gelösten Stoffe sich lebhaft durch das Lösungsmittel bewegend vorstellen; denn die Gleichheit von Gas- und osmotischem Druck legt ja die Deutung nahe, dass „der Akt der Lösung und der der Verdampfung bei einer und derselben Temperatur jeden Körper in Teilchen reduzieren, welche dieselbe Masse und dieselbe lebendige Translationskraft im gelösten und im gasförmigen Zustand besitzen"[1].

[1]) Raoult, Die chemischen Ergebnisse der Kryoskopie und der Tonometrie. Annales de l'Université de Grenoble **13**, 173 (1901).

So ist ohne weiteres einzusehen, dass ein von einer Traubeschen Niederschlagsmembran umhüllter Tropfen von konzentrierter Kupfersulfatlösung, welcher in einer verdünnten Ferrocyankaliumlösung in Schwebe erhalten wird, so, wie es vorher beschrieben wurde, durch den von innen überwiegenden Anprall der Moleküle auf die Membran unter Wasseraufnahme sich vergrössert.

Weniger anschaulich erscheint es aber auf dem Boden dieser kinetischen Vorstellung, wenn im Steigrohr des Pfefferschen Osmometers die Flüssigkeit gehoben wird. Den Grund dafür kann man jedoch in folgendem finden: aus Versuchen über die Zugfestigkeit von Flüssigkeitsfäden[1]) und aus Berechnungen derjenigen Arbeit, welche aufzuwenden ist, um ein Flüssigkeitsteilchen aus dem Inneren einer Flüssigkeit an ihre Oberfläche zu transportieren[2]), ist zu schliessen, dass in Flüssigkeiten ein nach Tausenden von Atmosphären zu datierender einwärts gerichteter „Binnendruck" herrscht: diesem Druck wirkt dann der von den gelösten Teilen ausgeübte osmotische Druck vom Inneren der Lösung her entgegen[3]). Ist nun eine Pfeffersche Zelle mit einer Lösung gefüllt, und taucht sie in reines Wasser ein, so wirkt an der freien Oberfläche der Lösung überall die Differenz Binnendruck minus osmotischem Druck, an der freien Oberfläche des Wassers überall der volle Binnendruck nach einwärts; daher muss reines Wasser durch die Niederschlagsmembran in die Lösung hineingetrieben werden, bis der entstehende hydrostatische Druck den osmotischen kompensiert.

Man kann aber auch für die Erklärung der osmotischen Vorgänge die Vergleichbarkeit mit den Vorgängen in den Gasen in den Vordergrund stellen und dabei zugleich ganz von der eben für die Erklärung bevorzugten kinetischen Hypothese absehen. Ramsay[4]) hat in folgender interessanter Weise den Pfefferschen Versuch mit Gasen nachgeahmt: an die Stelle der in die Tonzelle eingelagerten Niederschlagsmembran tritt ein Gefäss aus Palladium, dieses wird von einer Wasserstoffatmosphäre von bestimmtem Druck umhüllt, welche das reine Lösungsmittel Wasser repräsentiert, anstatt einer Lösung befindet sich im Inneren des Palladiumgefässes reiner Stickstoff. Überlässt man dieses System sich selber, so steigt allmählich das Quecksilber in einem in das Palladiumgefäss eingefügten Manometer an und macht erst dann Halt, wenn der

---

[1]) Siehe dazu: Hulett, Zeitschr. f. physik. Chemie 42, 353 (1903).

[2]) Stefan, Wied. Ann. 29, 655. Siehe auch: Ostwald, Grundriss d. allg. Chemie, 3. Aufl., S. 146.

[3]) Siehe dazu: Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie 11, 676 (1893).

[4]) Ramsay, Zeitschr. f. physik. Chemie 15, 518 (1894).

Druckanstieg genau dem Druck der aussen befindlichen Wasserstoffatmosphäre gleichkommt. Die Erklärung für diesen Verlauf ist folgende: das Palladium ist für Wasserstoff durchlässig, für Stickstoff dagegen undurchlässig; daher dringt der Wasserstoff durch das Metall in die reine Stickstoffatmosphäre ein, bis er innen in der gleichen Konzentration vorhanden ist, d. h. den gleichen Druck ausübt, wie aussen. Schliesslich übertrifft dann also der im Gefäss herrschende Druck den Aussendruck um den Druck des Stickstoffs; dieser ist sozusagen der „osmotische" Druck des im Wasserstoff „gelösten" Stickstoffs. Dann kann man aber umgekehrt die osmotischen Vorgänge an der Pfefferschen Zelle so deuten, dass das Wasser in der in der Zelle befindlichen Lösung in geringerer Konzentration vorhanden ist als ausserhalb, und dass es diesen Konzentrationsunterschied auszugleichen strebt.

Schliesslich kann man bei einer Erklärung der osmotischen Wasserströmung auch noch damit rechnen, dass der Lösungsvorgang wahrscheinlich auf eine chemische Verbindung zwischen löslichem Stoff und Lösungsmittel, auf eine „Hydratbildung" zurückzuführen ist (siehe Kap. 7), dass also Anziehungskräfte zwischen beiden bestehen; mit dieser Voraussetzung griffe man dann für die Deutung der Osmose wieder auf den alten Begriff des „Wasseranziehungsvermögens" der löslichen Stoffe zurück. —

Indirekte Methoden der Bestimmung des osmotischen Druckes. Die direkte Bestimmung des osmotischen Druckes mit Hilfe der Niederschlagsmembranen ist nun einerseits sehr umständlich, andererseits wegen der Zartheit und Hinfälligkeit der Membranen schwierig; es wird die Methode deswegen selten und nur für spezielle Zwecke (siehe Kap. 7) angewandt, und der osmotische Druck gewöhnlich weit einfacher auf indirektem Wege bestimmt. Bei der Bestimmung auf direktem Wege wird, wie wir sahen, derjenige Druck bestimmt, welcher gerade ausreicht, aus einer Lösung Wasser oder allgemeiner, reines Lösungsmittel, also Alkohol aus alkoholischer, Äther aus ätherischer Lösung, abzupressen. Auch sämtliche indirekte Methoden beruhen auf einer Trennung von Lösungsmittel und gelöstem Stoff, die natürlich umso schwerer, unter umso grösserem Arbeitsaufwand zu vollziehen ist, je konzentrierter die Lösung ist.

Osmotischer Druck und Dampfdruck. Soll das Lösungsmittel durch Verdampfung aus der Lösung entfernt werden, so muss um so mehr Energie in Form von Wärme zugeführt werden, ehe Dampf entweicht, je konzentrierter die Lösung ist, „je mehr gelöste Moleküle vorhanden sind, die das Lösungsmittel festhalten". Es setzt also die Anwesenheit

von gelöstem Stoff die normale Dampftension des Lösungsmittels herab, es besteht ein Parallelismus zwischen osmotischem Druck und Dampfdruckerniedrigung.

Man kann sich die Notwendigkeit dieser Beziehung nach Arrhenius[1]) am besten folgendermassen klar machen: Füllt man ein Gefäss (Fig. 2), dessen Raum durch eine feste Scheidewand in zwei Kammern abgeteilt ist, auf der einen Seite mit Wasser (W), auf der anderen mit der Lösung (L) eines nicht flüchtigen Stoffes und stülpt über das Gefäss eine dicht schliessende Glocke, so hat man eine Art Osmometer; denn die Luft, welche über dem Wasser und über der Lösung steht, repräsentiert eine semipermeable Membran, welche bloss für das Lösungsmittel Wasser, in Dampfform, durchgängig, dagegen für den unflüchtigen gelösten Stoff undurchgängig ist. Es muss also Wasser durch die Luft zur Lösung übertreten; also muss das Wasser eine grössere Dampftension haben als die Lösung.

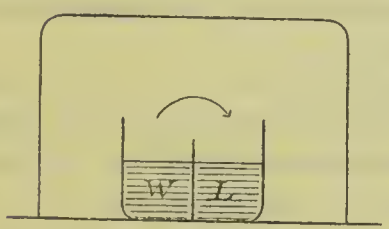


Fig. 2.

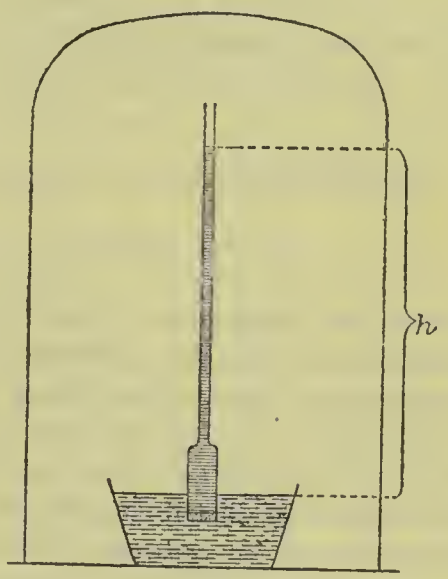


Fig. 3.

Die genauere Beziehung zwischen osmotischem Druck und Dampfdruck lässt sich nach Arrhenius[2]) rechnerisch folgendermassen auffinden:

Wir denken uns das Gleichgewicht zwischen einer in einer Pfefferschen Zelle eingeschlossenen Lösung und dem ausserhalb befindlichen reinen Lösungsmittel eingetreten; die Niveaudifferenz betrage alsdann die Höhe h (Fig. 3). Der ganze in das Lösungsmittel eintauchende Apparat befinde sich samt dem Lösungsmittel luftdicht abgeschlossen in einem Behälter, in dem die konstante Temperatur T herrscht. Der Behälter ist alsdann erfüllt von dem Dampf des Lösungsmittels. Herrscht in dem abgeschlossenen System vollständiges Gleichgewicht, findet also auch keine Verdampfung, weder aus der Lösung, noch aus dem reinen Lösungsmittel statt, dann muss das Gewicht einer Dampfsäule von 1 qcm Querschnitt,

---

[1]) Arrhenius, Lehrbuch der Elektrochemie 1901, S. 33.

[2]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 115 (1889); ferner: van't Hoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 494 (1887).

welche über dem im Steigrohr befindlichen Niveau der Lösung steht, gleich dem Dampfdruck p_1 der Lösung, das Gewicht einer anderen Säule von gleichem Querschnitt, die über dem reinen Lösungsmittel steht, gleich dessen Dampfdruck p sein. Es ist also der Dampfdruck p um das Gewicht einer Dampfsäule von der Höhe h und dem Querschnitt 1 grösser als p_1. Das Gewicht dieser Dampfsäule berechnet sich nun folgendermassen: Wenn ein Grammolekül M des verdampften Lösungsmittels in v_1 Litern enthalten ist, dann gilt die Gleichung: $p_1 v_1 = RT$. In 1 ccm sind $\frac{M}{1000\, v_1} = \frac{Mp_1}{1000\, RT}$ g enthalten; $\frac{Mp_1}{1000\, RT}$ ist also das spezifische Gewicht des Dampfes und $\frac{hMp_1}{1000\, RT}$ das Gewicht der Dampfsäule von der Höhe h, welches auf die Flächeneinheit wirkt. Demnach gilt:

$$p - p_1 = \frac{hMp_1}{1000\, RT}.$$

Ist nun weiter S das spezifische Gewicht der Lösung, dann ist hS das Gewicht der durch osmotische Arbeit gehobenen Flüssigkeitssäule mit dem Querschnitt 1, also gleich dem osmotischen Druck der Lösung P:

$$P = hS.$$

Durch Eliminierung von h folgt dann:

$$P = \frac{p - p_1}{p_1} \cdot \frac{1000\, SRT}{M}.$$

Es ist also möglich, mit Hilfe der Bestimmung der Dampftension p_1 bzw. der von der Anwesenheit des gelösten Stoffes herrührenden Tensionsabnahme $p - p_1$ den osmotischen Druck einer Lösung zu messen.

Zur Tensionsbestimmung sind mannigfache Tensimeter angegeben worden[1]), jedoch haben dieselben zur Behandlung biologischer Fragen bisher nur wenig Verwendung gefunden. Zwar hat das tensimetrische Verfahren vor den gleich zu erörternden anderen indirekten Methoden den grossen Vorzug, Messungen bei sehr verschiedenen, namentlich auch den biologischen Temperaturen zu erlauben, sowie eventuell statthabende kontinuierliche Veränderungen im osmotischen Druck der untersuchten Lösung anzugeben, auf der anderen Seite wird aber die Verwendbarkeit dadurch beschränkt, dass gelöste Gase, wie sie gerade in vielen physiologischen Flüssigkeiten enthalten sind, die Messung stören und deshalb vorher beseitigt werden müssen.

Eine sehr elegante Methode der Dampfdruckbestimmung ist von Barger[2]) beschrieben worden; sie hat folgende Grundlage: Gegeben seien zwei Lösungen desselben Lösungsmittels; bringt man nun in eine Kapillare abwechselnd kleine Tröpfchen der beiden Lösungen, so dass jedes Tröpfchen von dem nächstfolgenden durch einen Luftraum getrennt ist, so zeigt die öfter wiederholte Ausmessung der Tröpfchenlänge unter dem Mikroskop, dass die Tröpfchen der Lösung mit der grösseren Dampfspannung an Länge abnehmen, während die anderen zunehmen. Ist die Zusammensetzung der einen Lösung bekannt, so kann man durch eine Reihe

[1]) Siehe dazu: Friedenthal, Zentralbl. f. Physiologie 1903, 437; H. W. Fischer, Jahresber. der schles. Ges. f. vaterländ. Kultur 1909.

[2]) Barger, Transact. of the Chem. Soc. 84, 286 (1904). — Barger and Ewins ebenda 87, 1756 (1905).

von Versuchen, in denen man diese Standardlösung willkürlich konzentriert oder verdünnt, diejenige Konzentration herausfinden, bei der die Tröpfchen beider Lösungen ihre Grösse nicht verändern. Da die Methode nur kleine Mengen (1—1·5 ccm) der zu prüfenden Lösung erfordert, so dürfte sie sich zur Entscheidung mancher biologischer Fragen eignen.

Auf der Tatsache des Zusammenhangs zwischen Dampfdruckerniedrigung und osmotischem Druck fusst auch eine zweite Methode der indirekten Bestimmung des osmotischen Druckes, welche von den Physikochemikern weit häufiger verwendet wird, als die tensimetrische, nämlich die Methode der Siedepunktsbestimmung. Bekanntlich steigt die Dampftension mit der Temperatur; bei reinem Wasser ist sie bei 100° gleich 1 Atmosphäre. Bei einer wässerigen Lösung hat aber die Dampftension bei 100° den Wert von 1 Atmosphäre noch nicht erreicht, der Dampf überwindet den Atmosphärendruck noch nicht, die Lösung siedet also nicht bei 100°, sondern erst bei einer höheren Temperatur. Der Siedepunkt des Wassers wird also durch die Anwesenheit des gelösten Stoffes aufwärts gerückt und um so mehr, je konzentrierter die Lösung ist. Somit bildet die leicht zu bestimmende Siedepunktserhöhung auch ein Mass für den osmotischen Druck; löst man ein Grammolekül in 1 Liter Wasser auf, so beträgt die sog. „molekulare Siedepunktserhöhung" 0·52°. Für andere Lösungsmittel ist der Wert dieser Konstanten ein anderer; so z. B. für Äthylalkohol 1·15°, für Äthyläther 2·12°, für Chloroform 3·66°.

Der Wert ist bestimmt durch die Grösse der Verdampfungswärme des Lösungsmittels; die Beziehung zu dieser ist nämlich durch folgendes gegeben: Wenn reines Lösungsmittel irgendwie aus einer Lösung entfernt wird, so muss dabei gegen deren osmotischen Druck Arbeit geleistet werden; die Arbeit, die aufzuwenden ist, um das Volumen v des Lösungsmittels, in dem gerade 1 Mol des gelösten Stoffes enthalten ist, bei der Temperatur T aus der Lösung zu entfernen, ist nach dem früheren gleich RT, und zwar ganz unabhängig von der Art des Lösungsmittels, da die van't Hoffsche Theorie der Lösungen ganz allgemeine Gültigkeit besitzt und nicht bloss eine Theorie der wässerigen Lösungen ist. In unserem Fall, in dem die Entfernung durch Verdampfung erfolgt, wird die osmotische Arbeit auf Kosten eines Bruchteils derjenigen Wärme geleistet, die notwendig ist, um das Volumen v des flüssigen Lösungsmittels in Dampf überzuführen, ähnlich wie auch mechanische Arbeit, z. B. in der Dampfmaschine, auf Kosten eines Teiles der zur Dampfbildung notwendigen Wärme geleistet wird. Der als mechanische Arbeit ausnutzbare Teil der zugeführten Wärme W ist bekanntlich $W\frac{T_a - T}{T}$, d. h. er ist umso grösser, je grösser die Differenz zwischen der Temperatur T_a, auf die der Dampf zur Arbeitsleistung erwärmt wird, und der Temperatur T, auf die er sich bei seiner Ausdehnung wieder abkühlt. (Siehe Kap. 15). Für die osmotische Arbeitsleistung gilt dasselbe. Haben wir nun eine Reihe gleich konzentrierter Lösungen von verschiedenen Lösungsmitteln, bei denen allen 1 Mol in v Litern enthalten ist, und bei denen allen die gleiche osmotische Arbeit RT durch Verdampfung geleistet werden soll, so ist der Bruchteil der Verdampfungswärme W, der dafür notwendig ist, für die verschiedenen Lösungsmittel verschieden gross; bei Lösungsmitteln mit kleiner Verdampfungswärme muss ein grosser Bruchteil nutzbar gemacht werden, von Lösungsmitteln mit grosser Verdampfungswärme ein kleiner Bruchteil. Der Bruchteil, der als arbeitsfähige Energie zu gewinnen ist, kann nun aber entsprechend der

Formel für den Nutzeffekt $W \frac{T_a - T}{T}$ offenbar nur dann gross sein, wenn die Temperaturdifferenz $T_a - T$ gross ist, und er ist klein, wenn die Differenz klein ist. Je geringer also die Verdampfungswärme, je grösser dementsprechend der erforderliche Bruchteil, der gleich RT sein soll, umso höher die Temperatur T_a, auf die der Dampf zu erwärmen ist, um die osmotische Arbeit leisten zu können; umso grösser also die Erhöhung des Siedepunktes, bei dem die Dampfbildung erfolgt.

Dass für konzentriertere Lösungen die Siedetemperatur höher liegen muss als für verdünnte, ergibt sich nun aus denselben Betrachtungen. Im ersten Fall ist 1 Mol von gelöstem Stoff in einem kleinen Volumen v von Lösungsmittel enthalten, demnach die zur Entfernung von v durch Verdampfung aufzuwendende Wärme W klein, der Bruchteil $W \frac{T_a - T}{T}$ zur Leistung der osmotischen Arbeit RT deshalb gross und T_a hoch; im zweiten Fall bei den verdünnten Lösungen ist das Volumen gross, also kann $T_a - T$ klein, T_a niedrig sein.

Das Anwendungsgebiet der Siedemethode zur Bestimmung des osmotischen Druckes ist beschränkt; Bedingungen für ihre Verwendung sind Nichtflüchtigkeit des gelösten Stoffes und Unzerstörbarkeit desselben bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels; speziell bei der Bestimmung des osmotischen Druckes von Flüssigkeiten, die aus Organismen stammen, ist die Anwesenheit grosser Mengen koagulierbarer Eiweisskörper der Ausführung der Siedepunktsbestimmung oft im Wege. Deshalb hat auch die Siedemethode wenig Verwendung in der Physiologie gefunden.

Osmotischer Druck und Gefriertemperatur. Umso verbreiteter ist diejenige Methode, welche durch die Beziehungen zwischen osmotischem Druck und Gefrierpunkt von Lösungen gegeben ist. So wie eine Konzentrationsarbeit mit Hilfe der Verdampfungswärme geleistet werden kann, so auch auf Kosten der latenten Schmelzwärme, wenn einer Lösung gegen ihren osmotischen Druck das Lösungsmittel in fester Form, also das Lösungsmittel Wasser in Form von Eis entzogen wird. Das Abhängigkeitsverhältnis von osmotischer Arbeit und Schmelzwärme ist vollkommen analog dem von osmotischer Arbeit und Verdampfungswärme; dementsprechend finden wir hier einen Parallelismus zwischen osmotischem Druck und Erniedrigung der Gefriertemperatur und ein reziprokes Verhältnis zwischen dieser und der Schmelzwärme. Die „molekulare Gefrierpunktserniedrigung“ für Wasser ist $\Delta = 1{\cdot}85^0$; das heisst also: einem osmotischen Druck von 22·4 Atmosphären bei 0^0 entspricht eine Gefriertemperatur von $-1{\cdot}85^0$.

Man kann sich die Beziehungen, die zwischen osmotischem Druck und Gefrierpunkt bestehen müssen, noch auf einem anderen Wege als dem über die Schmelzwärme veranschaulichen (Fig. 4). Der Gefrierpunkt des reinen Lösungsmittels Wasser gibt diejenige Temperatur $t = 0^0$ an, bei der Wasser und Eis koexistieren können. Dieses Gleich-

gewicht ist nur dann möglich, wenn auch der Dampfdruck p über dem Wasser und über dem Eis der gleiche ist; denn überwöge er etwa über dem Eis, so würde Eis verdampfen und über dem Wasser sich kondensieren, es würde sich Wasser auf Kosten des Eises bilden, das Gleichgewicht wäre gestört. Eine wässerige Lösung kann aber darum nicht mit Eis bei der Gefriertemperatur des reinen Lösungsmittels koexistieren, weil ihr Dampfdruck entsprechend ihrem osmotischen Druck geringer ist als der des Eises; die Koexistenz ist erst bei einer niedrigeren Temperatur $-a^0$ möglich, bei der Eis und Lösung die gleiche Dampftension haben; diese Temperatur ist für eine Lösung, die ein Grammolekül im Liter enthält, $-1{\cdot}85^0$.

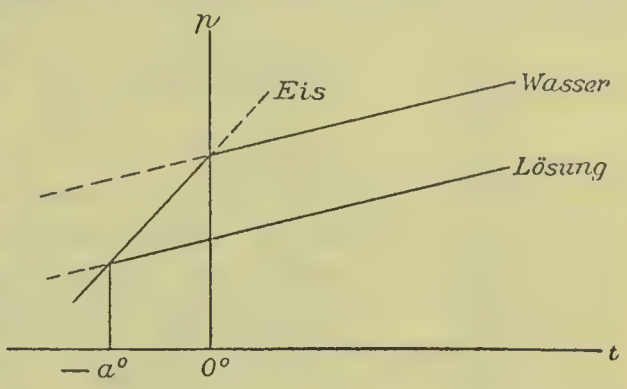


Fig. 4.

Die Bestimmung des Gefrierpunktes, die „Kryoskopie", geschieht nach Beckmann folgendermassen (Fig. 5):

In ein starkes Reagensglas werden etwa 20 ccm der Lösung, deren Druck bestimmt werden soll, gefüllt und dann durch einen durchbohrten Kork ein Platinrührer und ein Thermometer eingetaucht, dessen Skala Hundertstelgrade angibt und Tausendstelgrade schätzen lässt. Das Reagensglas wird in ein zweites weiteres eingesetzt und so ein Luftmantel gebildet, der die Lösung von einer aus Eis, Wasser und Kochsalz hergestellten Kältemischung trennt, die sich in einem grossen Becher befindet, durch dessen Deckel das weite Reagensglas hindurchgesteckt wird. Die Bestimmung des Gefrierpunktes geschieht in der Weise, dass man mit dem Platinrührer so lange die Lösung rührt, bis Gefrieren eintritt. Man beobachtet, wie das Quecksilber im Thermometer bis zu einem gewissen Punkte, entsprechend einer Unterkühlung der Lösung sinkt, dann plötzlich emporschnellt und sich nun an einem Punkt der Thermometerskala einstellt, der dem Gefrierpunkt der Lösung entspricht. Die Temperatur der Kältemischung darf nur wenig unter dem Gefrierpunkt der Lösung, der durch einen Vorversuch annähernd festzustellen ist, gelegen sein. Denn sonst, wenn die Kältemischung eine sehr viel niedrigere Temperatur hat, kommt es leicht zu beträchtlichen Unterkühlungen, und bei dem endlichen Gefrieren der Lösung scheiden sich grosse Mengen reinen Lösungsmittels in Form von Eis aus, dadurch wird die Lösung konzentrierter, ihr osmotischer Druck ändert sich unter Umständen nicht unerheblich, und das Quecksilber des Thermometers stellt sich auf einen Gefrier-

punkt ein, der dem höheren osmotischen Druck der konzentrierteren Lösung entspricht, anstatt dem der ursprünglichen ungefrorenen Lösung[1]).

Die im Prinzip so einfache, doch in praxi recht subtile kryoskopische Methode lässt nur bei höchst sorgfältigem Arbeiten Bestimmungen bis zu 0·001° Genauigkeit zu. Da nun eine Gefrierpunktserniedrigung von 1·85° einem osmotischen Druck von 22·4 Atm. entspricht, so bedeutet 0·001° Δ 0·012 Atm. oder 9·2 mm Quecksilberdruck. Dies ist zu berücksichtigen, wenn man beabsichtigt, mit Hilfe der Gefriermethode kleine osmotische Druckunterschiede zu ermitteln. Ferner ist zu bedenken, dass die Methode nur den bei der Gefriertemperatur vorhandenen osmotischen Druck zu messen erlaubt; dann ist es aber bei physiologischen Flüssigkeiten nicht angängig, ohne weiteres unter Benutzung der Gay-Lussacschen Zahl (siehe S. 11) den erhaltenen Wert für die Körpertemperatur umzurechnen, da, wie wir sehen werden, die Dissoziationsgleichgewichte der Elektrolyte, welche in den organischen Flüssigkeiten enthalten sind, bei verschiedenen Temperaturen verschiedene sind. Für die in manchen Fällen, besonders auch bei physiologischen Untersuchungen notwendige Kryoskopie kleiner Flüssigkeitsmengen sind besondere Verfahren ausgearbeitet worden. Durch geeignete Volumreduktion des Quecksilbergefässes am Thermometer mit entsprechender Verkleinerung des ganzen Apparates ermöglichten Burian und Drucker[2]) Bestimmungen von 1—1·5 ccm mit einer Genauigkeit von 0·005°. Um bei noch erheblich kleineren Flüssigkeitsquanten den Gefrierpunkt messen zu können, haben Drucker und Schreiner[3]) eine Methode ausprobiert, die mit der Schmelzpunktsbestimmung Ähnlichkeit hat. Einige Kubikmillimeter der zu untersuchenden Flüssigkeit werden in eine Kapillare gefüllt, die Kapillare neben dem Quecksilbergefäss am Thermometer befestigt, der

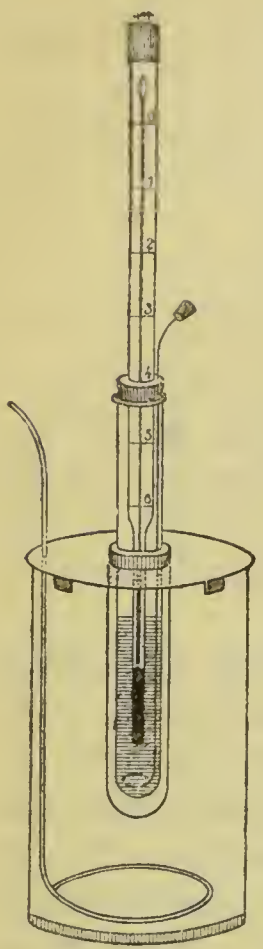


Fig. 5.

[1]) Genauere Angaben über die Technik der wichtigen Gefrierpunktsbestimmungen siehe in den im Vorwort angegebenen Handbüchern. Ein in vieler Hinsicht ausgezeichneter, besonders für Serienbestimmungen geeigneter Apparat ist das modifizierte Kryoskop von Dekhuyzen, Biochem. Zeitschr. 11, 346 (1908). Siehe ferner Seite 52 und 56.

[2]) Burian und Drucker, Zentralbl. f. Physiol. 23, Nr. 22 (1910); siehe auch Guye und Bogdan, Journ. Chem. Soc. 85, 286 (1904).

[3]) Drucker und Schreiner, Biolog. Zentralbl. 33, 99 (1913).

Inhalt durch Einsenken in eine Kältemischung zum Gefrieren gebracht und nun ganz langsam im Kühlbad aufgetaut; man beobachtet das Verschwinden der letzten Eiskriställchen bzw. man beobachtet das Thermometer, das während des Schmelzens minutenlang stillsteht. Einzelheiten müssen im Original nachgesehen werden. Es gelingt, mit 0·005 ccm die Gefrierpunktsbestimmung mit einer Genauigkeit von 0·01° auszuführen.

Osmotischer Partialdruck. Bei allen organischen Flüssigkeiten, deren osmotischer Druck nach einer der genannten Methoden bestimmt werden soll, haben wir es nun nicht mit den reinen Lösungen eines Stoffes zu tun, wie sie bei physikochemischen Messungen in der Hauptsache in Betracht kommen, sondern mit der Lösung komplizierter Gemische. Darum ist zunächst noch die Frage zu erörtern, ob in solch einem Gemisch jeder Stoff ebenso gut einen osmotischen Druck, entsprechend seiner molekularen Konzentration, entwickelt, wie wenn er für sich allein in Lösung ist, oder ob die verschiedenen Stoffe einen Einfluss aufeinander geltend machen. Das Experiment lehrt, dass auch in dieser Hinsicht die Analogie zwischen den gelösten Stoffen und den Gasen fortbesteht.

Die atmosphärische Luft ist im wesentlichen ein Gemisch aus 1 Volumen Sauerstoff und 4 Volumina Stickstoff; presst man ein Quantum in einen Behälter hinein, so ist der Druck, den die Luft auf die Flächeneinheit der Behälterwände ausübt, zu etwa einem Fünftel vom Sauerstoff bewirkt und zu vier Fünfteln vom Stickstoff. Der Gesamtdruck ist also durch die Summe der Partialdrucke gegeben. Ganz das Gleiche gilt für Mischungen löslicher Stoffe, die man in einem Lösungsmittel auflöst; wofern bei der Auflösung nicht chemische Reaktionen zwischen den vermischten Stoffen vor sich gehen, ist der osmotische Druck, den eine Lösung zweier Stoffe ausübt, so gross wie die Summe der osmotischen Partialdrucke, die jeder Stoff für sich ausüben würde, wenn er allein über das gleiche Volumen Lösungsmittel verteilt wäre, das beide Stoffe zusammen in der Lösung einnehmen. Man kann also, wenn man in einer Mischung die Mengenverhältnisse von Stoffen kennt, die sich chemisch indifferent zueinander verhalten, den totalen osmotischen Druck einer Lösung des Gemisches im voraus angeben. Umgekehrt belehrt die Bestimmung des osmotischen Druckes nicht über die einzelnen Druckkomponenten, oder wenigstens nur in Ausnahmefällen.

Man kann sich allerdings Anordnungen denken, die auch mehr oder minder realisierbar sein mögen, welche die direkte Bestimmung der Partialdrucke möglich

machen müssen. Bei der Anwendung der Pfefferschen Methode wird der osmotische durch den hydrostatischen Druck gemessen, der gerade noch nicht ausreicht, reines Lösungsmittel aus der Lösung auszupressen, der aber nur um ein Minimum gesteigert zu werden braucht, um diese Flüssigkeitsverschiebung möglich zu machen. Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Methode ist die Semipermeabilität der Niederschlagsmembran. Denken wir uns jedoch eine Membran, welche zwar für einen Bestandteil einer Lösung impermeabel, für einen zweiten aber leicht permeabel, so permeabel wie für das reine Lösungsmittel ist, so wird die Arbeit, die die Lösung zu konzentrieren vermag, nur in der Überwindung desjenigen osmotischen Druckes zu bestehen brauchen, der von dem einen Stoff hervorgebracht wird, für welchen die Membran impermeabel ist. Hätten wir also eine Serie von Membranen zur Verfügung, deren jede nur für einen Bestandteil einer tierischen oder pflanzlichen Körperflüssigkeit impermeabel, für alle übrigen aber permeabel ist, so wäre die Aufgabe, sämtliche osmotischen Partialdrucke zu bestimmen, lösbar. In diesen Fällen kann man das reine Lösungsmittel samt denjenigen Substanzen, für welche die Membran permeabel ist, als ein neues Lösungsmittel für die eine nicht permeierende Substanz auffassen.

Man könnte das Ziel, die osmotischen Partialdrucke zu bestimmen, auch noch auf anderem Wege für erreichbar halten, nämlich durch die Anwendung einer der indirekten Methoden zur Messung des osmotischen Druckes. Deren Prinzip beruht, wie wir sahen, auf der Entfernung des reinen Lösungsmittels durch Verdampfen oder durch Ausfrieren. Es gibt nun auch Lösungsmittel, die nicht rein, sondern zusammen mit einem der gelösten Stoffe ausfrieren oder verdampfen. Wenn man z. B. β-Naphtol in Naphtalin auflöst und gefrieren lässt, so findet man nicht eine Gefrierpunktserniedrigung, die dem Molengehalt der Lösung an β-Naphtol entspricht, sondern eine weit geringere, und zwar deswegen, weil nicht reines Lösungsmittel ausfriert, sondern Naphtalin mit einem Teil des β-Naphtols zusammen. Würden Naphtalin und β-Naphtol oder sonst ein Stoffpaar unter ganz und gar den gleichen Bedingungen und Erscheinungen gefrieren, resp. schmelzen, so würde der Gefrierpunkt der Lösung gleich dem des reinen Lösungsmittels sein, es würde bei dem Gefrierprozess keine osmotische Konzentrationsarbeit zu leisten sein. Und befände sich in einer so beschaffenen Lösung noch ein zweiter gelöster Stoff, der aber nicht mit ausfriert, so käme beim Gefrieren eine Gefrierpunktserniedrigung zur Beobachtung, die nur dem Partialdrucke dieses zweiten Körpers, nicht dem gesamten osmotischen Druck der Lösung entspräche, wie vorher bei der Methode der direkten Bestimmung der Partialdrucke mit Hilfe der beschränkt semipermeablen Membranen auch nur der osmotische Partialdruck desjenigen Körpers zur Wirkung kam, für den die Membran impermeabel war. Analog wären die Verhältnisse, wenn Lösungsmittel und ein gelöster Stoff gleichmässig verdampfen.

Praktisch sind diese prinzipiell möglichen Methoden der Bestimmung der osmotischen Partialdrucke aber nicht durchführbar, weil die geeigneten Lösungsmittel unbekannt sind. Für viele Fälle, wo die quantitative chemische Analyse das Nötige zu leisten vermag, sind sie auch überflüssig, in anderen Fällen stehen uns andere physikalisch-chemische Methoden zur Verfügung, die wir später (siehe Kap. 5, auch S. 46) noch kennen lernen werden.

Osmotischer Druck konzentrierter Lösungen. Eins bleibt noch hinzuzufügen! Wir sahen, dass nach van 't Hoffs Theorie die osmotischen

Erscheinungen bei den Lösungen in den Gasgesetzen von Boyle-Mariotte und Gay-Lussac ihren quantitativen Ausdruck finden. Dies gilt jedoch nur für verdünnte Lösungen, konzentrierte Lösungen verhalten sich abweichend von den Gasgesetzen; der osmotische Druck konzentrierter Lösungen ist grösser, als er nach der Theorie zu berechnen ist. Folgendes Beispiel nach Berkeley und Hartley[1]) lehrt dies:

g Rohrzucker im Liter	Osmotischer Druck in Atm.	
	beobachtet	berechnet
120·7	9·5	8·4
240·0	21·3	16·7
360·0	32·0	25·1
420·0	43·0	29·2

Gerade in diesem abweichenden Verhalten dokumentiert sich aber wieder eine Ähnlichkeit zwischen dem Verhalten von Gasen und gelösten Stoffen. Denn die Gasgesetze versagen ja auch für Gase, wenn diese unter hohem Druck stehen. Die Gründe sind freilich zum Teil verschiedene. Bei den gelösten Stoffen rührt die Abweichung hauptsächlich davon her, dass es für konzentrierte Lösungen durchaus nicht mehr gilt, was für verdünnte Lösungen in grosser Annäherung zutrifft, dass nämlich in 1 l Lösung der gelöste Stoff auf 1 l Lösungsmittel verteilt ist; vielmehr gibt der gelöste Stoff bei starken Lösungen schon mit erheblich weniger als mit 1 l Lösungsmittel das Volumen 1 l. Die Verteilung auf 1 l Lösungsmittel wird aber nach der Theorie der Lösungen bei der Berechnung des osmotischen Drucks vorausgesetzt (siehe S. 12). Hierzu kommt häufig als weiterer Grund für die Abweichungen Hydratbildung, d. h. eine Anlagerung von Wasser an die Moleküle des gelösten Stoffes, wodurch wiederum ein Teil des Wassers seiner Funktion als Lösungsmittel entzogen wird (siehe Kap. 7).

Unter konzentrierten Lösungen sind übrigens hier nicht bloss Lösungen mit hoher molekularer, sondern auch mit hoher gewichtsprozentiger Konzentration zu verstehen[2]), es ist nicht gesagt, dass durchaus Lösungen von gleicher molekularer Konzentration den gleichen osmotischen Druck ausüben. Dass das so sein muss, ist u. a. aus der S. 18 angegebenen Gleichung für den Zusammenhang zwischen osmotischem Druck und Dampfdruckerniedrigung zu ersehen. Setzen wir darin für das spezifische Gewicht des Dampfes $\frac{Mp_1}{1000\,RT} = s$, so geht die Formel über in:

[1]) Berkeley und Hartley, Proceed. Roy. Soc. 73, 436 (1904).

[2]) Siehe dazu Overton, Nagels Handbuch der Physiologie II, 775 u. 839 (1907).

$$P = (p - p_1)\frac{S}{s};$$

es zeigt sich also, dass bei gleicher Dampfdruckerniedrigung der osmotische Druck je nach dem verschiedenen spezifischen Gewicht verschieden sein muss, bzw. dass äquimolekulare Lösungen je nach ihrem spezifischen Gewicht verschiedene Dampfdrucke (Siedepunkte und Gefrierpunkte) aufweisen. So ist es zu verstehen, dass besonders die Anwesenheit von hochmolekularen Kolloiden in einer Lösung Abweichungen von den osmotischen Gesetzen stark hervortreten lässt, dass, wenn z. B. eine 30%ige Lösung von Gummi mit einer 0·6%igen Kochsalzlösung isosmotisch ist, eine 60%ige Gummilösung erst mit 7% Kochsalz isosmotisch ist (Overton). Andererseits gelten bei stark verdünnten Lösungen die Gasgesetze in jedem Fall, weil deren spezifisches Gewicht angenähert mit demjenigen des reinen Lösungsmittels identisch ist.

Osmotische Partialdrucke im Blut. Wenn wir nun soeben Verbindungen mit hohem Molekulargewicht osmotisch besonders wirksam fanden, so kommt dies praktisch doch nur in Frage, wenn die betreffenden Verbindungen in grossen Mengen vorhanden sind, wie z. B. im Innern mancher Zellen (siehe dazu S. 85). Für weniger konzentrierte Lösungen, wie etwa die tierischen Körperflüssigkeiten, gilt gerade das Umgekehrte, die hochmolekularen Verbindungen sind für ihren osmotischen Druck von nur geringer Bedeutung. Erörtern wir das an dem Beispiel des Blutes vom Menschen oder besser des Blutplasmas allein ohne die Blutkörperchen, welche als Suspensionen für die Entwicklung von osmotischem Druck doch keine Rolle spielen (siehe S. 28 ff.). Der Gefrierpunkt des menschlichen Blutplasmas liegt etwa bei $-0{\cdot}56^0$; danach ist das Plasma bei der Gefriertemperatur eine Lösung vom Molengehalt $\frac{0{\cdot}56}{1{\cdot}85} = 0{\cdot}303$. Bei 0^0 entspricht nun der Molengehalt 1 einem osmotischen Druck von 22·4 Atmosphären (S. 12); dann betrüge der osmotische Druck des Blutes bei der Körpertemperatur von $37{\cdot}5^0$ $22{\cdot}4 \cdot \left(1 + \frac{1}{273} 37{\cdot}5\right) \cdot 0{\cdot}303 = 7{\cdot}72$ Atmosphären, vorausgesetzt, dass der Molengehalt des Blutes sich in dem Temperaturintervall $0—37{\cdot}5^0$ nicht ändert, was, wie bereits gesagt, wegen des Anteils von Elektrolyten am Zustandekommen des osmotischen Druckes und deren Dissoziationsverhältnissen (siehe Kap. 15, auch Kap. 5) nicht streng der Fall ist. Beachten wir nun die Art gelöster Substanzen, welche im Blutplasma enthalten sind, so sind es vorzugsweise Eiweisskörper und Salze. Das Plasma enthält ca. 9·8% gelöste Stoffe, davon sind etwa 9% Eiweiss-

körper und etwa 0·8% anorganische Bestandteile. Alle anderen sonst noch im Blut enthaltenen Stoffe spielen im Prozentgehalt an Trockensubstanz eine ganz unbedeutende Rolle. Entfernt man nun die Eiweisskörper durch Koagulation, so wird dadurch der osmotische Druck der Lösung fast gar nicht geändert[1]), obgleich der der Masse nach weitaus grösste Teil der gelösten Substanzen aus der Lösung herausgenommen ist. Der Masse nach, aber nicht der Molenzahl nach; und von dieser ist der osmotische Druck in erster Linie abhängig. Die Eiweisskörper haben ja auf alle Fälle ein ausserordentlich grosses Molekulargewicht, grosse Gewichtsmengen sind also in einer relativ sehr kleinen Zahl von Molen vereinigt; demnach kann sich der osmotische Druck auch nur wenig ändern, wenn diese geringe Zahl durch die Koagulation eliminiert wird[2]). Umgekehrt genügt von einem Stoff mit niedrigem Molekulargewicht schon die Entfernung einer relativ kleinen Menge, weil in ihr schon ein relativ grosser Molenbruchteil enthalten ist, um den osmotischen Druck einer Flüssigkeit stark zu vermindern. Daher spielen meistenteils die anorganischen Salze, die überall vorhanden sind, eine besondere Rolle für die osmotischen Leistungen der Organismen.

Die folgende Tabelle enthält eine Reihe von rechnerisch ermittelten Werten für den osmotischen Druck (bei 0°) und die Gefrierpunktserniedrigung 10%iger Lösungen von verschiedenen Stoffen, nach ansteigendem Molekulargewicht geordnet. Aus ihr kann man ablesen, wie osmotische Wirksamkeit und hohes Molekulargewicht bei gleichprozentigen Lösungen einander entgegengesetzte Grössen sind.

Substanz	Mol.-Gew.	Molengehalt der 10%igen Lösung	Osmotischer Druck in Atm.	Gefrierpunktserniedigung
Methylalkohol	32	3·125	70·00	5·781
Harnstoff	60	1·667	37·34	3·084
Traubenzucker	180	0·555	12·43	1·027
Rohrzucker	342	0·292	6·54	0·540

[1]) Siehe Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie 20, 180 (1896); Dreser, Arch. f. experim. Path. und Pharm. 29, 314 (1896); Reid, Journ. of Physiol. 31, 447 (1904).

[2]) Genaueres über den osmotischen Druck der Eiweisskörper siehe Kap. 7.

Zweites Kapitel.

Der osmotische Druck in den Organismen.

Die vorangegangenen, ganz allgemein gehaltenen und nur gelegentlich auf physiologische Fragen zugespitzten Erörterungen über den osmotischen Druck können von dem Wert seiner Messung für die Erforschung der Lebensvorgänge höchstens eine ganz ungefähre Vorstellung geschaffen haben. Nur so viel dürfte wohl aus ihnen hervorgegangen sein, dass der osmotische Druck erstens als ein Hauptfaktor für den Transport der Stoffe durch den Organismus gelten muss, da ja osmotische Druckdifferenzen sowohl die Bewegung von Wasser wie die Verbreitung der gelösten Stoffe bewirken, und da Druckvariationen mit Variationen in der Ausgiebigkeit des Transportes Hand in Hand gehen müssen; als Zweites kommt hinzu, dass verschiedene mechanische Druck- und Zugphänomene, von denen eines der Ausgangspunkt unserer Betrachtungen und vor allem auch der Anlass zur Begründung der van 't Hoffschen Theorie war, auf der Existenz von osmotischen Druckunterschieden basieren können. Über vage und mehr oder minder fragwürdige Vermutungen hinaus zu einem klaren Bild von der Bedeutung des osmotischen Druckes für physiologische Fragestellungen werden wir aber erst dann gelangen können, wenn wir bestimmte Daten über die vorkommenden Druckdifferenzen und die Partialkonzentrationen, die sie bedingen, kennen gelernt haben.

Ich beginne die Besprechungen mit dem osmotischen Druck eines Organes der höheren Tiere, das durch seine materiale und funktionelle Verknüpfung mit sämtlichen übrigen Organen des Körpers wie dazu geschaffen erscheint, den Ausgangspunkt für die Darstellung des Lebenshaushaltes eines Organismus und des Zusammenhanges seiner einzelnen Leistungen untereinander zu bilden, von dessen Eigenschaften darum wohl auch von jeher bei einer Einführung in die physiologische Wissenschaft zuerst gesprochen zu werden pflegt, und von dem aus weiterhin leicht die Betrachtungen übergeleitet werden können zu den Eigenschaften der übrigen Organe. Das Organ ist das Blut.

Ein Bindeglied zwischen den verschiedenen anderen Organen ist es auch in seinen osmotischen Eigenschaften. In seinem osmotischen Druck spiegeln sich sozusagen alle osmotischen Vorgänge in allen Teilen des gesamten Körpers wider, und umgekehrt sind auch diese wieder ein Reflex der Konzentrationsverhältnisse des Blutes.

Der Gefrierpunkt des Säugerblutes. Wenn man den osmotischen Druck des Blutes bestimmen will, so geschieht es am einfachsten durch

die Bestimmung seines Gefrierpunktes. Es ist dabei gleichgültig, ob man das Blut in toto oder nur die Blutflüssigkeit gefrieren lässt [Hamburger[1]), Hedin[2])], weil die Blutkörperchen, wie schon gesagt, als Suspensionen auf den osmotischen Druck und auf den Gefrierpunkt ebensowenig Einfluss haben, als etwa Sandkörnchen. Untersucht man nun das defibrinierte Blut oder das Serum irgendwelcher Säugetiere, so findet man Werte, welche nur um einige Hundertstelgrade voneinander verschieden sind, und welche alle ungefähr um den Wert $-0{\cdot}6^{\circ}$ herum schwanken. Die folgende Tabelle verzeichnet einige der mittleren Gefrierpunktserniedrigungen Δ für das Serum von Säugetieren nach einer Zusammenstellung von Hamburger[3]):

Mensch	$\Delta = 0{\cdot}526^{\circ}$	Kaninchen	$\Delta = 0{\cdot}592^{\circ}$
Rind	$= 0{\cdot}585$	Hund	$= 0{\cdot}571$
Pferd	$= 0{\cdot}564$	Katze	$= 0{\cdot}638$
Schwein	$= 0{\cdot}615$	Schaf	$= 0{\cdot}619$

Danach kann man also sagen, dass der osmotische Druck des Blutes der Säugetiere ungefähr konstant ist und bei der normalen Körpertemperatur etwas mehr als 8 Atmosphären beträgt[4])!

Der Einfluss der Nahrung. Zunächst erscheint es verwunderlich, dass man für ein Tier überhaupt einen einigermassen konstanten Wert angeben kann. Man sollte viel eher meinen, dass ein fixierter osmotischer Druck gar nicht möglich wäre, da ja z. B. schon mit der Nahrung ganz verschiedene Molenmengen in den Organismus eingeführt und vom Verdauungstrakt in die Blutbahn aufgenommen werden. Wenn dennoch der Molengehalt des Blutes für jedes Individuum im wesentlichen konstant bleibt, so kann das nur daran liegen, dass Einrichtungen gegeben sind, um einen Molenüberschuss, der den osmotischen Druck weit über 8 Atmosphären hinauftreiben würde, oder einen Lösungsmittelüberschuss, der ihn weit unter 8 Atmosphären herunterdrückte, rasch zu eliminieren. Im wesentlichen kommen dafür die Nieren in Betracht, die je nach Art der Nahrung, je nachdem diese viel Lösungsmittel oder viel lösbare Stoffe enthält, einen Harn von hohem oder niederem osmotischen Druck produzieren. Schwankungen des osmotischen Druckes

[1]) Hamburger, Zentralblatt f. Physiologie **11**, 217 (1897).

[2]) Hedin, Skand. Arch. f. Physiol. **5**, 328 und 377 (1895).

[3]) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre I, 459. Siehe ferner Bottazzi, Ergebn. d. Physiol. **7**, 161 (1908), und Höber in Oppenheimers Handb. der Biochemie II (2) 1 (1908).

[4]) Siehe auch Portier, Journ. d. Physiol. et de Pathol. **12**, 202 (1910).

vom Harn zwischen 12 und 26 Atmosphären innerhalb 24 Stunden sind gar nichts Auffälliges. Immerhin geht die Eliminierung eines etwaigen Molenüberschusses aus der Nahrung nicht so rasch vor sich, dass nicht gelegentlich geringe Schwankungen im osmotischen Druck des Blutes nachweisbar wären, die von der Ernährung abhängig sind [Koeppe[1])]. Künstlich kann man diese Schwankungen manchmal steigern [Nagelschmidt[2])]; wenn man z. B. Kaninchen 4·5 g Kochsalz in 30 ccm Wasser einflösst, so findet man einige Stunden später, dass das Blut des Tieres, das vor dem Versuchsbeginn eine Gefrierpunktserniedrigung von $\Delta = 0{\cdot}54^0$ zeigte, eventuell erst bei $-0{\cdot}8^0$ gefriert; wenn auch die Ausschläge nicht immer so gross sind, so kann man doch im Mittel eine Zunahme der Gefrierpunktserniedrigung von $0{\cdot}58^0$ auf $0{\cdot}68^0$ beobachten, also eine Druckzunahme von mehr als 1 Atmosphäre. Beim Menschen konnte dagegen Strauss[3]) keine Änderung durch reichlichen Genuss von salzarmen Mineralwässern erzielen. Wenn also eklatante Δ-Änderungen im Zusammenhang mit physiologischer Stoffaufnahme im allgemeinen nicht vorkommen[4]), so muss freilich auch daran erinnert werden, dass der zugeführte Stoff langsam resorbiert, und der resorbierte Anteil sofort über ein grosses Flüssigkeitsvolumen verteilt wird. Man darf deshalb eher auf deutliche Schwankungen mit der Nahrungsaufnahme rechnen, wenn man Blut speziell aus den Resorptionsorganen untersucht; so fanden denn auch Fano und Bottazzi[5]) für das Blut der vena portae und der vena hepatica, besonders der letzteren, auffallend niedrige Gefrierpunkte.

Der Einfluss des Stoffwechsels. Ausser der Nahrungsaufnahme muss noch ein zweiter Vorgang von vornherein als Störung der Konstanz im osmotischen Druck des Blutes mit in Betracht gezogen werden, nämlich der Stoffwechsel mit seiner wechselnden Intensität; die chemischen Vorgänge in den Organen müssen sich wohl irgendwie in den osmotischen Eigenschaften des Blutes widerspiegeln. Eins ist tatsächlich zu konstatieren, nämlich der Einfluss eines grösseren oder geringeren CO_2-Gehaltes im Blut[6]). Führt man Kaninchenblut künstlich Kohlensäure zu, so steigt z. B. sein Δ binnen 10 Minuten von $0{\cdot}60^0$ auf $0{\cdot}72^0$, um nach Austreiben der Kohlensäure durch Sauerstoff wieder

---

[1]) Koeppe, Physikal. Chemie in der Medizin 1900, 81 ff.
[2]) Nagelschmidt, Zeitschr. f. klin. Mediz. 42, 274 (1901).
[3]) Strauss, Zeitschr. f. diät. u. physik. Ther. 8, 7 (1903).
[4]) Siehe auch: d'Errico, Arch. di Fisiol. 8, 177 (1910).
[5]) Fano u. Bottazzi, Arch. ital. de biol. 26, 45 (1896).
[6]) v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Medizin 33, 1 (1897).

auf 0·61° zu sinken [Kovács[1])]. Der Einfluss grosser CO_2-Mengen auf den osmotischen Druck ist also ganz beträchtlich. Die Steigerung rührt aber nicht etwa bloss von einer reichlichen Auflösung von Kohlensäure in der Blutflüssigkeit her, sondern beruht auf einer komplizierten Reaktion, welche sich zwischen der Flüssigkeit und den Körperchen abspielt, und welche später (Kap. 12) eingehend besprochen werden wird. Weniger deutlich ist der CO_2-Einfluss unter physiologischen Verhältnissen, aber er scheint auch zu existieren. Man muss freilich für seinen Nachweis besonders vorsichtig verfahren, d. h. man muss dafür sorgen, dass der Gasgehalt der zu untersuchenden Blutprobe vor der Gefrierpunktsbestimmung keine Änderungen erleidet, man darf also z. B. nicht durch Schlagen das Blut defibrinieren. Nolf[2]) verfuhr so, dass er bei Hunden das Blut aus Carotis und Iugularis in stark gekühlten Röhren auffing; dann trat das Gefrieren ein, noch bevor das Blut geronnen war. Nolf fand so, dass fast immer das venöse Blut ein um ein paar Tausendstelgrade grösseres Δ hatte, als das arterielle.

Nach und trotz all dem hat im grossen ganzen der osmotische Druck des Blutes bei den Säugern einen bestimmten Wert, ihre Gewebe werden ununterbrochen von einer Flüssigkeit umspült, die nicht bloss andauernd die gleichen oder fast die gleichen chemischen Eigenschaften besitzt, sondern auch die gleichen physikalischen Eigenschaften, wie Temperatur und osmotischen Druck, in Anpassung an bestimmte Bedürfnisse der Zellen. Wir werden später sehen, wie für die Zellen die Form, das Volumen, der Wassergehalt, die Konzentration an gelösten Stoffen von dem osmotischen Druck abhängig sind, und wie die Zellen leiden, wenn der normale Druckwert des gewohnten flüssigen Milieus geändert wird. Deshalb ist die Kenntnis dieses Wertes dann von praktischer Bedeutung, wenn gelegentlich ein zeitweiliger Ersatz für dieses Milieu in einem Organismus geschaffen werden muss. Wenn ein Mensch einen schweren Blutverlust erlitten hat, so injiziert man in ein Gefäss oder unter die Haut Flüssigkeit, um zu verhindern, dass das Herz mehr oder minder leer schlägt, und der Blutdruck zu stark sinkt. Eine vollkommen indifferente Ersatzflüssigkeit wäre nur das Plasma desselben Menschen oder allenfalls überhaupt menschliches Plasma; jedes andere Plasma ist durch die darin enthaltenen artfremden Eiweisskörper giftig. Dagegen ist das Plasma eines Säugetieres, aus dem die Eiweisskörper entfernt sind, für jedes andere Säugetier eine relativ neutrale Flüssigkeit; das ist eine Flüssigkeit, die in der Hauptsache anorganische Salze

[1]) Kovács, Berl. klin. Wochenschr. **39**, 263 (1902).

[2]) Nolf, Arch. de biol. **20**, 1 (1904).

gelöst enthält, und unter diesen vorwiegend Kochsalz. In vielen Fällen bleibt daher die Indifferenz für einige Zeit gewahrt, wenn man die Blutflüssigkeit durch eine reine Kochsalzlösung ersetzt, welche denselben osmotischen Druck hat, wie das Plasma[1]). Dem osmotischen Druck des Säugerblutes entspricht ungefähr eine einprozentige Kochsalzlösung, in ihr bleiben viele Säugetierzellen, etwa rote Blutkörperchen, relativ lange konserviert; sie ist für Säugetierzellen die „physiologische Kochsalzlösung". Vielfach gilt als „physiologisch" der Gehalt von 0·6—0·75%, dem aber nur ein osmotischer Druck von 4 bis 5 Atmosphären entspricht. Das kommt daher, dass der Begriff der physiologischen Kochsalzlösung ursprünglich in den physiologischen Instituten entstanden ist, in denen vor allem an Fröschen experimentiert wird. Nun ist für diese der Gehalt von 0·6—0·65% allerdings tatsächlich „physiologisch", weil die Säfte der Frösche einen osmotischen Druck haben, der einer 0·6—0·65%igen Kochsalzlösung entspricht[2]); diese Lösung vermag darum die Froschorgane relativ lange zu konservieren, während ihre Konzentration für die Erhaltung von Säugetierzellen noch nicht ausreicht[3]).

Die folgende Tabelle enthält einige Daten [nach Loomis[4])] über den Zusammenhang von Δ und Gehalt bei Kochsalzlösungen:

Mol pro Liter	Prozente	Δ
0·01	0·0585	0·0367
0·02	0·117	0·0719
0·03	0·176	0·1068
0·04	0·234	0·1417
0·05	0·293	0·1765
0·06	0·351	0·2117
0·07	0·410	0·2457
0·08	0·468	0·2801
0·09	0·527	0·3145
0·10	0·585	0·3484
0·20	1·17	0·6878

Der Gefrierpunkt der Körperflüssigkeiten bei den Meerestieren. Der osmotische Druck von etwa 8 Atmosphären ist also ein Wert, der nicht die Gewebsflüssigkeiten aller Organismen durchgehends charakterisiert. Vielmehr werden wir gleich sehen, dass ungemein ausgiebige und charakteristische Variationen vorkommen. Beginnen wir mit dem

[1]) Über Störungen des Eiweissstoffwechsels von Kaninchen bei Infusion grosser Mengen hyper- oder hypotonischer Kochsalzlösung, während die gleiche Menge isotonischer Kochsalzlösung indifferent ist, siehe Heilner, Zeitschr. f. Biol. 50, 476 (1908).

[2]) Overton, Pflügers Arch. 92, 235 (1902).

[3]) Im übrigen siehe inbetreff der Wirksamkeit von Salzlösungen Kap. 10 u. 11.

[4]) Loomis, Wied. Ann. d. Physik 51, 515 (1894).

osmotischen Druck bei den wirbellosen Meerestieren! Für verschiedene ihrer Körperflüssigkeiten fand Bottazzi[1]) folgende Gefrierpunktserniedrigungen:

Cölenteraten: Alcyonium palmatum, Flüssigkeit aus einem abgeschnittenen Zweig	Δ =	2·196°
Echinodermen: Asteropecten aurantiacus, Flüssigkeit aus dem Wassergefässystem	=	2·312°
Holothuria tubulosa, Flüssigkeit aus der Leibeshöhle	=	2·315°
Würmer: Sipunculus nudus, Flüssigkeit aus der Leibeshöhle	=	2·31°
Crustaceen: Maja squinada, Blut	=	2·36°
Homarus vulgaris, Blut	=	2·29°
Cephalopoden: Octopus macropus, Blut	=	2·24°

Wir begegnen also wiederum einem konstanten kryoskopischen Wert bei den Körpersäften einer bestimmten Tiergruppe, ganz wie bei den Säugetieren, einem Werte, der aber einem viel höheren osmotischen Druck entspricht; denn 2·3° Gefrierpunktserniedrigung bedeuten etwa 28 Atmosphären. Genau denselben osmotischen Druck übt das Meerwasser aus, in welchem die untersuchten Tiere leben; es gefriert ebenfalls bei — 2·3°.

Gehen wir zu den im Meer lebenden Wirbeltieren über, so finden wir nach Bottazzi u. a.[2]) die folgenden Gefrierpunktserniedrigungen:

Selachier: Torpedo marmorata, Blut aus der art. branchialis	Δ =	2·26°
Mustelus vulgaris, Blut aus der art. branchialis	=	2·36°
Trygon violacea, Blut aus dem truncus aortae	=	2·44°
Ganoiden: Acipenser sturio	=	0·76°
Teleostier: Charax puntazzo, Serum aus dem Blut der art. branchialis	=	1·04°
Cerna gigas, Serum aus dem Blut der art. branchialis	=	1·035°
Crenilabrus pavo	Δ =	0·74° bis 0·76°
Box salpa	=	0·82 „ 0·88°
Reptilien: Thalassochelys caretta, Serum aus dem Herzblut	=	0·61°
Chelonia caouana	=	0·602°
Säugetiere: Cetaceen und Pinnipedien, Blut	=	0·65° bis 0·7°

Die Gewebe der Selachier werden also wie die der Wirbellosen von einer Flüssigkeit bespült, welche denselben osmotischen Druck hat, wie das Meerwasser, in dem sie leben. Das Blut der Ganoiden und Teleostier ist aber nur noch ein Halb oder ein Drittel so konzentriert,

---

[1]) Bottazzi, Archives ital. de biologie 28, 61 (1897), Arch. di Fisiol. 3, 416 (1905), Ergebnisse der Physiologie 7, 161 (1908), Handbuch: Der Harn, herausg. v. C. Neuberg, S. 1396ff. (1911).

[2]) Portier, Journ. de Physiol. et de Path. 12, 202 (1910). Atkins, Biochem. Journ. 5, 215 (1910); Rodier, Travaux du Labor. d'Arcachon 1899, 103.

und bei den Reptilien und Meersäugern gelangen wir fast zu demselben Druckwert, den wir bei den auf dem Lande lebenden Säugetieren gefunden haben[1]). Von den niederen Meerestieren aufwärts bis zu den Reptilien und Meersäugern entsteht also allmählich eine osmotische Druckdifferenz zwischen äusserer und innerer Flüssigkeit, zwischen dem Milieu intérieur, wie Claude Bernard[2]) das Medium benannt hat, in dem die Gewebselemente leben, und dem Milieu extérieur, in dem der ganze Organismus sich aufhält.

Osmoregulation. Die vollständige Übereinstimmung in den Gesamtkonzentrationen dieser beiden Medien bei den Wirbellosen und den Selachiern lässt leicht den Gedanken aufkommen, dass hier, bei diesen niederen Tierformen, noch gar nicht das zur Ausbildung gelangt ist, was die Entwicklungshöhe der Wirbeltiere bestimmt, nämlich die mehr oder minder ausgesprochene Unabhängigkeit von den wechselnden Einflüssen der Umgebung, die Fähigkeit, die Wirkungen der Veränderungen in der Aussenwelt zu kompensieren und sich im Gleichgewicht zu halten. Die Bedeutung einer solchen Anpassungsfähigkeit erkennen wir bei der Beobachtung des Stoffwechsels in seiner Abhängigkeit von der Temperatur; die niederen Tiere sind hilflos den Schwankungen derselben preisgegeben, ihr Leben erlischt fast ganz in der Kälte, sie verzehren und erschöpfen sich durch die Intensität ihres Stoffwechsels in der Hitze, während der differenzierte Organismus mit Hilfe seiner temperaturregulierenden Einrichtungen allen Situationen, welche Wärmeeinflüsse schaffen, gerecht zu werden vermag. Die Vorteile, welche der Besitz entsprechender osmoregulatorischer Einrichtungen für den Haushalt der Organismen bieten könnte, wollen wir vorerst einmal unerörtert lassen; Tatsache ist jedenfalls, dass die niederen Meerestiere wirklich, so wie man nach der Identität der Gefrierpunkte von Aussen- und Innenmedien vermuten konnte, in osmotischer Hinsicht ein Spielball ihrer Umgebungsbedingungen sind. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man etwa künstlich durch Eindampfen oder durch Verdünnen den osmotischen Druck des Meerwassers verändert und Wirbellose oder Selachier in die neuen Medien bringt; die Konzentration ihrer Säfte

---

[1]) Dass Δ bei den im Meer lebenden Reptilien und Säugern etwas grösser ist, als bei den auf dem Lande lebenden Säugern, hängt nach Portier wohl mit der reichlichen Zufuhr von Salz mit der Nahrung zusammen. Nach Portier beträgt auch für das Blut von am Meer lebenden Vögeln Δ 0·65—0·7°, während für Hühner Hamburger (Osmotischer Druck und Ionenlehre I, 458) im Mittel 0·605°, d'Errico (Hofmeisters Beiträge 9, 453 1907) 0·616° angibt.

[2]) Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie, 2. Aufl. 1, 112 ff.

stellt sich alsbald auf deren Werte ein[1]), wie die folgende Tabelle für Maja verrucosa zeigt:

Meerwasser		Körperflüssigkeit
normal	$\Delta = 2{\cdot}3^0$	
konzentriert	$= 2{\cdot}98^0$	$\Delta = 2{\cdot}9^0$
„	$= 2{\cdot}96^0$	$= 2{\cdot}94^0$
verdünnt	$= 1{\cdot}38^0$	$= 1{\cdot}4^0$

Dass diese Schwankungen in der Zusammensetzung des Milieu intérieur aber nicht bloss als Kunstprodukte vorkommen, das beweist die Tatsache, dass, wenn eine natürliche Variation im Druck des Meerwassers vorkommt, auch dieser die niederen Tiere sich anpassen müssen. So untersuchte Bottazzi die Tiere im Meer in der Nähe von Neapel, Rodier[2]) in Arcachon; dort gefrieren Wasser und Säfte der Organismen gleichmässig bei ca. $-2{\cdot}3^0$, hier gleichmässig bei ca. $-1{\cdot}89^0$[3]). Entsprechend fand Dakin[4]) auf einer Reise von Kiel durch die Ostsee in die Nordsee bis Helgoland, dass bei Raja radiata der Gefrierpunkt des Blutes bei $-1{\cdot}51^0$ lag, wenn der des Meerwassers $-1{\cdot}66^0$ betrug, während er bei einem Gefrierpunkt des Meerwassers von $-1{\cdot}95^0$ bis $1{\cdot}98^0$ bei dem Blut von Raja valonia und clavata die Werte $-2{\cdot}0^0$ und $-1{\cdot}99^0$ feststellte.

Man mag nun allerdings sagen, dass osmoregulatorische Einrichtungen vielfach für die Meerestiere, mindestens für die festsitzenden, gar keine Notwendigkeit sind, weil der osmotische Druck ihres Mediums selbst nicht oder fast nicht variiert. Anders wäre es nur für bewegliche Tiere, welche in den verschiedensten Gewässern umherschweifen, deren Zusammensetzung differiert. Hier könnte man höchstens noch weiter fragen, ob der Wechsel im osmotischen Druck ihrer Säfte, dem sie sich mangels regulierender Vorrichtungen durch ihre Lebensweise aussetzen, überhaupt mit Unzuträglichkeiten für ihren Lebensprozess verknüpft ist. Jedenfalls ist zu konstatieren, worauf ich später (S. 81, Kap. 13) noch genauer zu sprechen komme, dass mit dem Wechsel Schrumpfungen

[1]) Fredericq, Archives de biologie **20**, 709 (1904); Henri und Lalou, Compt. rend. de l'Acad. des sc. **137**, 721 (1903).

[2]) Rodier, Travaux des laboratoires d'Arcachon 1899, 103.

[3]) Siehe auch: Fredericq, Bull. de l'Acad. Royale de Belgique **4**, 209 (1882); Quinton, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **51**, 197 (1899) und Compt. rend. de l'Acad. des sc. **131**, 952 (1900).

[4]) Dakin, Biochem. Journ. **3**, 258 (1908); Internat. Revue der ges. Hydrobiologie **5**, 53 (1912). Siehe auch C. W. Greene, Bull. N. S. Bureau of Fisheries **24**, 429 (1904).

und Quellungen der ganzen Leibessubstanz verknüpft sind[1]), welche für die Vorgänge innerhalb der Zellen unmöglich ganz gleichgültig sind. Tatsache ist ja auch, dass mit der Erlangung einer gewissen Entwicklungsstufe die Emanzipierung vom osmotischen Druck des Mediums wirklich beginnt; der osmotische Druck des Teleostierblutes differiert ja, wie wir sahen, dauernd von dem des Meerwassers. Und vielleicht gerade in bezug auf die phylogenetische Betrachtung dieser Erscheinungen ist es interessant, zu konstatieren, dass einerseits die erworbenen Vorrichtungen bei den Teleostiern jedenfalls noch nicht vollkommen genug sind, um die Tiere ganz und gar vom osmotischen Druck ihres Mediums unabhängig zu machen, dass aber andererseits die Suffizienz dieser Vorrichtungen eine verschieden grosse ist. Dakin (l. c.) macht z. B. folgende Angaben für Pleuronectes platessa:

Fangort	Δ Blut	Mittel	Δ Meerwasser
Kiel	0·66 0·65	0·655	1·09
Ostsee	0·718 0·72	0·719	1·3
Kattegat	0·73	0·73	1·66
Helgoland	0·78 0·848 0·75 0·773	0·787	1·9

Die Gefrierpunktserniedrigung für das Blut von Pleuronectes platessa stieg also um 20 %, während diejenige des Mediums um 74 % stieg. Bei Gadus morrhua dagegen fand Dakin in Kiel und in der Ostsee für das Blut 0·73° Δ bei 1·2° Δ des Meerwassers, in der Nordsee 0·757° Δ bei 1·9° Δ des Meerwassers. Hier hatte die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes also nur um 3·9 % zugenommen. Gadus morrhua hält hiernach also seine Innenkonzentration viel zäher fest als Pleuronectes platessa[2]). Natürlich wäre es von grossem Interesse, zu wissen, was für derartige Verschiedenheiten bei anderen Gattungen vorkommen. Für Pleuronectes flesus (die Flunder) gaben S. und S. Schmidt-Nielsen[3]) an, dass, wenn man sie in Süsswasser überträgt, die Gefrierpunktserniedrigung des Innenmediums anfangs um etwa 0·2° sinkt, um dann aber allmählich wieder auf den Ausgangswert anzusteigen, und für den so-

[1]) Siehe: Quinton, Compt. rend. de l'Acad. des sc. **131**, 952 (1900); Henri und Lalou, ebenda **137**, 721 (1908); V. Franz, Internat. Revue der ges. Hydrobiologie **2**, 557 (1909).

[2]) Siehe auch: Dekhuizen, Arch. néerland. **10**, 121 (1905); Quinton, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **57**, 470 (1904).

[3]) S. u. S. Schmidt-Nielsen, Norske Videnskabers Selskabs Skrifter 1909, 20.

wohl im Süsswasser wie im Meerwasser lebenden Aal fand Dakin, dass das Blut von Süsswasseraalen bei — 0·57° gefriert, das Blut von Helgoländer Aalen bei — 0·635°. Das scheint alles zu sein, was man bisher über die osmotischen Regulationsfähigkeiten der Meeresteleostier gegenüber osmotischen Änderungen des Aussenmediums weiss. Für die Beurteilung und für die Ausbildung dieser Fähigkeiten ist aber vielleicht noch eins von Interesse: bei gleichem osmotischen Druck im Meerwasser haben keineswegs alle Teleostier die gleiche Konzentration der Blutflüssigkeit; das ist schon aus den S. 33 gegebenen Werten von Bottazzi zu ersehen, und auch Dakin hebt hervor, dass z. B. für Lota molva und Lophius piscatorius Δ im Mittel 0·65°, für Pleuronectes flesus im Mittel 0·85° ist bei gleichem Aussenmedium, $\Delta = 1{\cdot}9°$.

Nach all dem darf man vielleicht annehmen, dass die osmoregulatorischen Einrichtungen in ähnlicher Weise allmählich erworben werden, wie die thermoregulatorischen, und wenn auch noch keine ausreichenden Untersuchungen darüber vorliegen, so ist doch zu erwarten, dass noch höher als die Fische organisierte Meerwasserbewohner sich auch durch noch grössere Konstanz ihrer osmotischen Konzentration und grössere Unabhängigkeit von äusseren Schwankungen auszeichnen werden[1]). Das vollkommene Analogon zur „Eigenwärme" scheint also der „Eigendruck" zu sein; ich halte es deshalb für zweckmässig, den bekannten Bezeichnungen Homoiotherme und Poikilotherme die Namen „homoiosmotische" und „poikilosmotische" Tiere an die Seite zu stellen.

Die interessante Frage nach der Art und dem Sitz der osmoregulatorischen Apparate soll erst später erörtert werden. Daneben erhebt sich aber im Hinblick auf die eben gegebenen Daten vom osmotischen Druck in den verschiedenen Klassen der Meerestiere auch noch die andere Frage, warum der Druck im Verlauf der Entwicklung gegen 8 Atmosphären hin abwärts tendiert. Die entsprechende Frage, warum die Temperatur des Körpers gegen den Wert von 37—40° aufwärts tendiert, ist einigermassen zu beantworten: diese Temperatur ist so ziemlich die höchste, welche normales Protoplasma annehmen kann; denn bei 45° gerinnen meistens schon einige Eiweisskörper; eine möglichst hohe Temperatur ist aber deshalb von Vorteil, weil die Geschwindigkeit der chemischen Reaktionen mit der Temperatur steigt (siehe Kap. 15), also die Anpassungsfähigkeit des Organismus an irgendwelche Änderungen in der Umgebung durch Änderungen im Stoffwechsel bei der höchst-

[1]) Über die Ontogenese der osmoregulatorischen Fähigkeiten beim neugeborenen Menschen und Hund siehe: Salge, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1, 126 u. 2, 347 (1911); P. Schulz, ebenda 3, 251 u. 495 (1912).

möglichen Temperatur maximal ist. Der analoge Druckwert von etwa 8 Atmosphären ist vorderhand nicht zu erklären. Aber man geht wohl nicht fehl, wenn man seine Höhe damit in Zusammenhang bringt, dass einige überaus wichtige Funktionen des tierischen Organismus auf Beziehungen zwischen den Protoplasmakolloiden und den Salzen beruhen (siehe Kap. 10), dass bei diesen Beziehungen die Salzkonzentration eine grosse Rolle spielt, und dass Salze wohl meist einen Hauptbestandteil der osmotisch wirksamen Bestandteile der Säfte ausmachen.

Der Gefrierpunkt des Blutes bei den Süsswassertieren. Gerade in dieser Hinsicht ist es interessant, auch noch die osmotischen Verhältnisse bei den Säften der Süsswassertiere zu betrachten. Hier zeigt sich nämlich, dass, während das Aussenmedium, das Süsswasser, schon bei $-0{\cdot}02$ bis $-0{\cdot}04°$ zu gefrieren pflegt, das Blut stets erst bei einer erheblich niedrigeren Temperatur gefriert. Die folgende Tabelle[1]) enthält einige Daten:

Wirbellose:	Anodonta cygnea	$\Delta = 0{\cdot}20°$
	Astacus fluviatilis	$0{\cdot}80°$
	Dytiscus marginalis	$0{\cdot}57°$
	Hirudo medicinalis	$0{\cdot}40$—$0{\cdot}43°$
	Libellen Larven	$0{\cdot}6°$
	„ Imagines	$0{\cdot}65°$
Teleostier:	Anguilla vulgaris	$0{\cdot}58$—$0{\cdot}69°$
	Barbus fluviatilis	$0{\cdot}475$—$0{\cdot}558°$
	Leuciscus dobula	$0{\cdot}45°$
	Perca fluviatilis, Cyprinus carpio, Tinca vulgaris, Esox lucius	$0{\cdot}512°$
	Salmo trutta u. alpinus	$0{\cdot}62°$
Amphibien:	Rana esculenta	$0{\cdot}465°$
	Salamandra maculata	$0{\cdot}479°$
Reptilien:	Emys europaea	$0{\cdot}474°$

In allen diesen Tieren müssen bestimmt osmoregulatorische Vorrichtungen enthalten sein, welche das beträchtliche Druckgefälle zwischen Milieu intérieur und Milieu extérieur, das hier die entgegengesetzte Richtung hat, wie bei den Meerestieren, aufrecht erhalten. Merkwürdigerweise finden wir einen hohen Grad der Ausbildung dieser osmotischen Funktionen auch schon bei den Wirbellosen; speziell vom Flusskrebs

[1]) Nach Bottazzi und Ducceschi, Arch. ital. de biol. **26**, 161 (1896); Fredericq, Archives de biologie **20**, 709 (1904) u. Bull. de l'Acad. Royale de Belgique 1901, 68; Höber, Pflügers Archiv **102**, 199 (1904); Dekhuizen, Archives néerland. **10**, 121 (1905); S. u. S. Schmidt-Nielsen, Norske Vidensk. Selsk. Skrift. 1909, 20; Philippson, Hannevart u. Thieren, Arch. internat. de physiol. **9**, 460 (1910); Widmark, Zeitschr. f. allg. Physiol. **10**, 431 (1910); Backman, Zentralbl. f. Physiologie **25**, 779 u. 835 (1911), Pflügers Archiv **149**, 93 (1912).

ist auch bekannt (Fredericq), dass als osmotisch wirksame Substanz in erster Linie das Kochsalz fungiert. Der Bedarf an bestimmten Salzen (Kap. 10 und 11) zwingt also offenbar die Süsswassertiere wegen der Salzarmut ihres Mediums schon phylogenetisch frühzeitig, sich mit Vorrichtungen zu versehen, welche die Stapelung gewisser Mengen gelöster Stoffe in den Säften und damit einen mehr oder weniger hohen Grad von Homoiosmie ermöglichen[1]).

Natürlich kann aber der Begriff der Homoiosmie hier so wenig wie früher in sich schliessen, dass der gewöhnlich bei einer Tiergattung gefundene osmotische Druck nun unter allen Umständen festgehalten wird; gerade so wenig, wie die thermoregulatorischen Einrichtungen den Homoiothermen unter allen Umständen vor Alteration seiner charakteristischen Eigenwärme bewahren. So hat das Blut des Frosches im allgemeinen einen konstanten Gefrierpunkt, obwohl der osmotische Druck in seinen Normalmedien Süsswasser und Schlamm einigen Schwankungen unterliegt; bringt man aber den Frosch in eine hypertonische Lösung, so vermag er unter diesen unphysiologischen Verhältnissen, denen er nicht angepasst ist, mit seinen osmoregulatorischen Einrichtungen den Normaldruck nicht mehr aufrecht zu erhalten (siehe dazu Kap. 13). Ähnliches gilt für Wasserkäfer und Libellen[2]).

Der Gefrierpunkt der Säfte bei Eiern und Embryonen. Sehr merkwürdige Wandlungen des osmotischen Druckes bei der Embryogenese haben Backman und Runnström[3]) und Bialaszewicz[4]) aufgefunden Wir sahen schon, dass das Blut von Fröschen bei etwa $-0{\cdot}46^{0}$ gefriert. Versucht man nun, sich vom Gefrierpunkt der Eier des Frosches eine angenäherte Vorstellung zu machen, indem man die Eier zu einem Brei zerquetscht, den man kryoskopiert (siehe dazu S. 49), so findet man, dass die Ovarialeier mit dem Blut isotonisch sind. Ganz anders dagegen die befruchteten und die sich entwickelnden Eier! Befreit man diese von ihren Gallerthüllen, und untersucht dann den aus ihnen hergestellten Brei, so findet man, dass kurze Zeit nach der Befruchtung der osmotische Druck mehr als zehnmal kleiner ist, als bei den Ovarialeiern und dass der Druck dann im Verlauf der Gastrulation und der weiteren Entwicklung zum Embryo allmählich wieder mehr und mehr

[1]) Diese Notwendigkeit komplizierter Einrichtungen einerseits, der Salzmangel andererseits mögen daher wohl ein Grund dafür sein, dass die Süsswasserfauna relativ wenige Arten und namentlich relativ wenige grössere Formen Wirbelloser enthält.

[2]) Backman loc. cit.

[3]) Backman u. Runnström, Pflügers Archiv **144**, 287 (1912); ferner Backman und Sundberg, ebenda **146**, 212 (1912) und **148**, 141 (1912).

[4]) Bialaszewicz, Arch. f. Entwicklungsmechanik **34**, 489 (1912).

ansteigt, so wie es die folgende Tabelle nach den Versuchen von Backman und Runnström zeigt:

Entwicklungsstadium	Δ
Befruchtete ungeteilte Eier	0·045
Halbmondförmig ausgebildeter Urmund	0·042
Ringförmig ausgebildeter Urmund	0·215
Noch nicht vollständig geschlossene Medullarfalten	0·215
5 Tage alte Larven	0·230
20—25 Tage alte Larven	0·405

Da Eiablage ins Wasser und Befruchtung zeitlich ungefähr zusammenfallen, so ist natürlich die nächstliegende Erklärung für die starke anfängliche Drucksenkung, dass das Wasser einen Teil der gelösten Stoffe aus dem Ei auslaugt. Aber das ist nicht der Grund; denn man findet die Drucksenkung auch dann, wenn man den Laich trocken auffängt und trocken befruchtet. Die Drucksenkung wird also durch die Befruchtung verursacht. Dafür sprechen besonders auch folgende Beobachtungen: während die Ovarialeier in physiologischer Kochsalzlösung zu konservieren sind, gehen befruchtete Eier darin zugrunde, und während Ovarialeier in Wasser und in Kochsalzlösungen von geringerer Konzentration als etwa 0·6% schwellen und weiterhin cytolysieren, behalten befruchtete Eier in destilliertem Wasser ihren normalen Durchmesser und entwickeln sich allmählich in dem destillierten Wasser zu normalen Embryonen. Für diese gilt dann, wie gesagt und wie aus der Tabelle ersichtlich ist, dass ihr osmotischer Druck mehr und mehr steigt, um sich dem der ausgewachsenen Tiere anzunähern. Daraus kann man im Zusammenhalt mit den Ergebnissen älterer Versuche von Davenport[1]) und Schaper[2]) ein recht anschauliches Bild vom embryonalen Wachstum der Froschlarven entwickeln. Davenport und Schaper bestimmten nämlich den Gehalt an Wasser und an Trockensubstanz in den verschiedenen Stadien der Froschentwicklung; ihre Hauptdaten sind mit den Δ-Werten von Backman, Runnström und Sundberg in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tag nach der Befruchtung	Trockensubst. in mg	Wasser in mg	% Trocken-substanz	% Wasser	Δ
8	0·8	1·03	44	56	0·27
12	0·8	2·63	23	77	0·30
16	0·74	9·68	7	93	0·36
20	1·8	34·2	5	95	0·38
27	3·0	66·2	5	95	0·42
40	7·4	164·0	5	95	0·45
78	41·0	576·0	6·6	93·4	0·45

[1]) Davenport, Proceed. of the Boston Soc. of Natural Hist. **28**, 73 (1897).
[2]) Schaper, Arch. f. Entwicklungsmechanik **14**, 306 (1902).

Die Tabelle lehrt, dass bis zum 15. Tag nach der Befruchtung trotz erheblichen Wachstums die absolute Menge Trockensubstanz unverändert bleibt; das Wachstum erfolgt also allein durch Wasseraufnahme. Erst vom 15. Tag ab nehmen die Larven Nahrung auf, und von jetzt ab steigt auch die Menge Trockensubstanz. Da nun in der ganzen Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme das Wachstum allein auf Wasseraufnahme beruht und in der gleichen Periode trotz der Wasseraufnahme der osmotische Druck fort und fort steigt, so wird man sich vorstellen dürfen, dass die osmotische Druckdifferenz zwischen Körpersaft und Umgebung die Ursache für das Wachstum darstellt.

Den hier geschilderten, von Backman und Bialaszewicz eruierten Verhältnissen kommt vielleicht eine generelle Bedeutung zu. Denn Backman fand auch bei anderen Amphibien, bei Bufo vulgaris und bei Triton cristatus, die merkwürdige starke Drucksenkung infolge der Befruchtung, er machte das Gleiche für die Entwicklung von Petromyzon wahrscheinlich, und Bialaszewicz fand bis zu einem gewissen Grade analoge Vorgänge auch bei der Entwicklung des Hühnchens. Ovarialeier vom Huhn sind nämlich isotonisch mit seinem Blut, welches bei — 0·63° gefriert; im Eileiter werden die Eier aber in ein hypotonisches Medium eingebettet, da das den Dotter umgebende Eiweiss schon bei ca. — 0·45° gefriert. Den osmotischen Druck der Hühnerembryonen bestimmte Bialaszewicz auf kryoskopischem Wege an den zerschnittenen Objekten, die frühesten Entwicklungsstadien, die er untersuchte, stammten vom 6. Bebrütungstag; er fand folgende Werte:

6.	Bruttag	= 0·508°
8.	„	= 0·517°
10.	„	= 0·523°
12.	„	= 0·557°
14.	„	= 0·560°
16.	„	= 0·566°
18.	„	= 0·601°

Die Gefrierpunktserniedrigung steigt also vom 6. Bebrütungstag an und nähert sich mehr und mehr der des Blutes vom erwachsenen Tier; wahrscheinlich war die Gefrierpunktserniedrigung also vor dem 6. Bebrütungstag noch geringer als 0·508°.

Backman und Runnström sind auch der Frage näher getreten, wie die osmotische Drucksenkung bei der Befruchtung zustande kommt. Sie stellten die Hypothese auf, dass die den osmotischen Druck bei den Tieren gewöhnlich in erster Linie bedingenden Salze durch irgendeine von der Befruchtung angeregte Reaktion festgelegt, vielleicht durch aus-

fallende Kolloide adsorbiert werden. Doch ist dies nur eine Vermutung, deren Richtigkeit sich übrigens durch die später beschriebene Methode der Messung der sogenannten inneren Leitfähigkeit (siehe Kap. 8) leicht prüfen liesse.

Der Gefrierpunkt der Säfte bei den Pflanzen. Wenden wir uns nun schliesslich den Pflanzen zu, so zeigt sich, dass da, ähnlich wie bei den niederen Meerestieren, die kosmischen Einflüsse die molekulare Zusammensetzung der Gewebssäfte weitgehend beherrschen und deren osmotischen Druck innerhalb weiter Grenzen variieren, so dass die Pflanzen nicht weniger als die meisten wirbellosen Tiere auch in osmotischer Hinsicht den Typus einer „vie inconstante" nach der Ausdrucksweise Claude Bernards darstellen. Bei ausgepressten Pflanzensäften begegnet man oft osmotischen Drucken zwischen 3 und 30 Atmosphären, jedoch kommen auch höhere wie niedrigere Werte zur Beobachtung, je nach Temperatur, Feuchtigkeit, Belichtung, Jahreszeit, Standort, Alter und Art der Pflanzen[1]). Also in gewissem Sinne verhalten sich die pflanzlichen Säfte wohl wie das menschliche Blut, das ebenfalls Schwankungen des osmotischen Druckes zeigt, die von den Ernährungsbedingungen abhängig sind. Aber während hier nur unter besonders ungünstigen Bedingungen die Mechanismen zur Konstanterhaltung des Druckes unzulänglich werden, und auch dann nur in schwachem Masse, machen sich dort die äusseren Einflüsse aufs mächtigste geltend. —

Der osmotische Druck der organischen Flüssigkeiten ist im allgemeinen durch zweierlei bestimmt, einerseits durch deren Beziehungen zur Aussenwelt, durch Stoffaufnahme von aussen und Stoffabgabe nach aussen, — den Ausdruck dieser Beziehungen sehen wir in den Variationen im osmotischen Druck des Blutes bei Variationen der Ernährung — andererseits durch die Beziehungen zu den lebenden Zellen, die sie umspülen — diese äussern sich z. B. in der Eindickung des Blutes, wenn es durch einen arbeitenden Muskel oder durch eine sezernierende Drüse fliesst (Claude Bernard), oder in dem Einfluss der Kohlensäure, der vorher (S. 30) erwähnt wurde. Untersuchen wir die Unterlagen für diese Beziehungen etwas genauer! Denken wir uns einen vollkommenen

---

[1]) de Vries, Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **14**, 427 (1884). Siehe ferner: Jost, Pflanzenphysiologie. 2. Aufl. 1908. S. 496ff. und die Zusammenstellung von Bottazzi, Ergebn. der Physiologie **7**, 222ff. (1908). — Bei Wüstenpflanzen fand Fitting [Zeitschr. f. Botanik **3**, 209 (1911)] in Zellen der oberirdischen Teile (mit der plasmolytischen Methode S. 53) sogar Drucke von 100 und mehr Atmosphären, desgleichen Cavara bei halophyten Pflanzen [nach Bottazzi, Ergebnisse der Physiologie **7**, 224ff. (1908)].

Ruhezustand aller Organe, in dem weder Stoffwechsel der Zellen, noch Stoffaufnahme oder Stoffabgabe statt hat; dann sind und bleiben die molekularen Gesamtkonzentrationen und die einzelnen Partialkonzentrationen aller die Zellen umspülenden Gewebsflüssigkeiten einander völlig gleich. Sobald jetzt in irgendeinem Organ der Stoffwechsel einsetzt, der in der Aufnahme gewisser gelöster Verbindungen aus der Organlymphe und in Abgabe anderer Verbindungen an sie besteht, dann ist die Konstanz der Zusammensetzung aufgehoben; denn es gibt nun ein Organ im Körper, in dessen Lymphe ein anderer osmotischer Druck oder wenigstens andere Partialdrucke bestehen als im übrigen Körper, und je intensiver dieses eine Organ arbeitet, umso grösser wird die Differenz; und kann sie nicht irgendwie behoben werden, fortwährend bei ihrem ersten Entstehen oder von Zeit zu Zeit, so gerät das Organ schliesslich unter abnorme Lebensbedingungen und geht zugrunde.

Für den Ausgleich der osmotischen Differenzen, die auf solche Weise oder ähnlich, z. B. durch Resorption von Nahrung durch gewisse Organsysteme, entstehen, kommen nun eine Reihe von Momenten in Betracht.

Diffusion. Bringt man einen Behälter, in dem sich ein Gas befindet, mit einem anderen leeren Behälter in Kommunikation, so breitet sich bekanntlich das Gas rasch über die beiden Behälter gleichmässig aus, und umso rascher, je konzentrierter das Gas, also je grösser sein Druck ist. Befindet sich in beiden Behältern Gas, nur in dem einen unter grösserem Druck als im anderen, so findet nach Herstellung der Verbindung zwischen den beiden Behältern durch Gasbewegung von Orten höheren Druckes zu Orten niederen Druckes Druckausgleich statt. Da nun, wie wir früher sahen, Gasdruck und osmotischer Druck vollkommen analoge Erscheinungen sind, so verhalten sich beim Vorkommen von osmotischen Druckdifferenzen die gelösten Stoffe auch genau so wie die Gase; sie bewegen sich ebenfalls von Orten grösserer Konzentration zu Orten geringerer Konzentration, mit einer Geschwindigkeit, die von der Konzentrationsdifferenz oder dem Konzentrationsgefälle abhängig ist, und so lange, bis überall in der Lösung die gleiche Konzentration vorhanden ist. Aber der Ausgleich der osmotischen Drucke durch diesen Vorgang der „Diffusion“ findet ungleich langsamer statt als der Ausgleich der Gasdruckdifferenzen, weil, wie man annimmt, die Reibung der gelösten Moleküle an den Molekülen des Lösungsmittels deren Ausbreitung ganz erheblich verzögert. Diese Reibung ist verschieden gross, je nach Art von gelöstem Stoff und Lösungsmittel, und von ihrem Wert ist die Geschwindigkeit der Diffusion für

jeden Stoff in jedem Lösungsmittel abhängig. Nach A. Fick gilt für den Diffusionsvorgang die Gleichung:

$$dm = kq\frac{dc}{ds}\,dt;$$

darin bedeutet dm die diffundierte Menge, q den Diffusionsquerschnitt, $\frac{dc}{ds}$ die Änderung der Konzentration auf dem Diffusionsweg, also das Diffusionsgefälle, dt die Zeit und k eine für die Diffusionsgeschwindigkeit jeder Substanz charakteristische und die ihr sich bietenden Reibungswiderstände bemessende Konstante, die Diffusionskonstante. Deren Sinn ergibt sich, wenn man q, $\frac{dc}{ds}$ und dt gleich eins setzt; sie ist dann diejenige Stoffmenge, welche in einer Sekunde einen Zylinder von 1 qcm Querschnitt und 1 cm Länge beim Konzentrationsgefälle 1 auf dieser Strecke passiert. Stoffe von niedrigem Molekulargewicht pflegen eine grosse, solche mit hohem Gewicht eine kleine Konstante zu haben, so wie es die folgende Tabelle in einigen Beispielen zeigt:

Substanz	Mol.-Gew.	$K = \frac{\text{qcm}}{\text{sec}} \cdot 10^7$	Beobachter
Harnstoff	60	93·8	*Scheffer*[1])
Chloralhydrat	165	63·7	„
Mannit	182	44·0	„
Rohrzucker	342	39·9	*Graham-Stefan*[2])
Gummi	ca. 1800	15·0	„
Gerbsäure	2600—3700	11·7	„

Im allgemeinen ist die Diffusionskonstante umgekehrt proportional der Wurzel aus dem Molekulargewicht [Euler[3])].

Grenzen statt zweier Lösungen von verschiedener Konzentration zwei Lösungen verschiedener Stoffe im selben Lösungsmittel aneinander, so diffundieren die gelösten Stoffe gegeneinander mit Geschwindigkeiten, die, wenn keine chemischen Reaktionen zwischen den Stoffen vor sich gehen, ziemlich genau den normalen Diffusionsgeschwindigkeiten entsprechen, nicht vollständig genau, weil eine Lösung einem neuen herein-

[1]) Scheffer, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 788 (1882); **16**, 1903 (1883); Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 390 (1888).

[2]) Graham, Philosoph. Transact. **151**, 183 (1861); Stefan, Wiener Akad. Ber. **70**, II, 161 (1897). Ferner: Öholm, Meddel. fr. Vitenskafsakad. Nobelinstitut **2**, Nr. 23 (1912).

[3]) Euler, Wied. Ann. 1897, 273; Öholm, Zeitschr. f. physik. Chemie **70**, II 378 (1910).

diffundierenden Stoff einen etwas anderen Reibungswiderstand entgegensetzt, als es das reine Lösungsmittel tut. Haben die beiden Lösungen ursprünglich, wenn man sie neben- oder übereinander schichtet, den gleichen osmotischen Druck, so kann diese Gleichheit während der Diffusion der in ihnen gelösten Stoffe gegeneinander dann nicht aufrecht erhalten bleiben, wenn die Diffusionsgeschwindigkeiten verschieden gross sind. Man kann sich das am besten an dem analogen Verhalten zweier Gase klar machen (Graham). Füllt man den porösen Tonzylinder *A* (Fig. 6) samt dem abwärts in die Flüssigkeit *B* reichenden Steigrohr *C* von *D* aus mit Wasserstoff und schliesst nach der Füllung bei *D* ab, so steigt die Flüssigkeit sofort in dem Steigrohr nach *A* empor, weil der Wasserstoff wegen seines kleineren Molekulargewichtes schneller durch die Poren des Tonzylinders herausdiffundiert als atmosphärische Luft hinein, und demnach eine Druckverminderung in dem Zylinder zustande kommt, die zu einem Ansaugen der Flüssigkeit führt. Hier haben wir zwei Gase unter dem gleichen Druck der Atmosphäre nebeneinander, geschieden durch eine poröse Membran von Ton. Trennt man nun in ähnlicher Weise durch eine tote tierische oder pflanzliche Membran, Blase, Darm, Pergament oder dergleichen zwei Lösungen voneinander, deren gelöste Stoffe zunächst auf beiden Seiten der Membran den gleichen osmotischen Druck ausüben, deren Diffusionsgeschwindigkeit aber verschieden gross ist, nimmt man dazu etwa Lösungen von Kochsalz und Magnesiumsulfat, so sieht man, wie allmählich der Druck der Kochsalzlösung auf Kosten des Druckes der Sulfatlösung abnimmt, weil in der Zeiteinheit mehr Moleküle des diffusiblen Kochsalzes die Membran in der einen Richtung passieren, als Sulfatmoleküle in der entgegengesetzten; es können so unter Umständen Differenzen im osmotischen Totaldruck freiwillig zustande komen, die mehrere Atmosphären betragen [Höber[1])] Es wäre hiernach also verkehrt, wollte man in jedem in einem Organismus sich ausbildenden Druckgefälle stets ohne weiteres den Ausdruck einer Konzentrationsarbeit oder einer chemischen Aktion sehen, die von lebenden Zellen herrührt; in scheinbarem Widerspruch mit dem früher über die osmotische Arbeit Gesagten (siehe Seite 13) können vielmehr

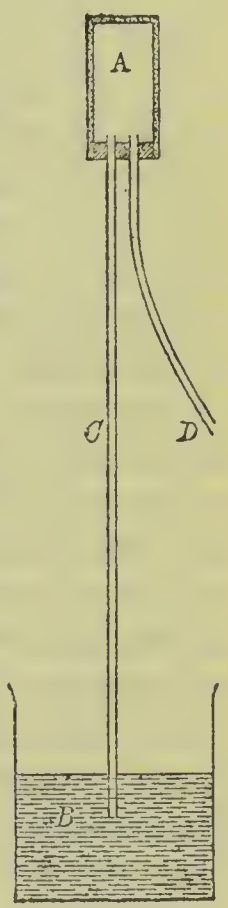


Fig. 6.

[1]) Höber, Pflügers Arch. 74, 225 (1899).

freiwillig, d. h. ohne Leistung äusserer Arbeit osmotische Druckdifferenzen zwischen Lösungen entstehen oder bestehende sich vergrössern.

Dies Verhalten findet man jedoch allein bei Anwesenheit mehrerer gelöster Stoffe. Aber dabei sowohl wie allgemein wandert nie der einzelne gelöste Stoff von Orten niederer zu Orten höherer Konzentration. Scheinbar kommt freilich auch das vor: man denke sich diesseits und jenseits einer Membran einen schwer diffundierenden Stoff in der gleichen niederen Konzentration in Lösung, dazu auf der einen Seite einen zweiten schwer diffundierenden Stoff in hoher Konzentration, so dass eine grosse osmotische Druckdifferenz auf beiden Seiten besteht. Es wird nun, wenn man das System sich selbst überlässt, zweierlei passieren: erstens wird der nur auf der einen Seite und in grosser Konzentration vorhandene Stoff durch die Membran hindurchdiffundieren, und zweitens wird in entgegengesetzter Richtung Wasser aus der wenig konzentrierten Lösung in die Lösung hoher Konzentration hinübergesogen, ganz ähnlich wie bei jedem gewöhnlichen endosmotischen Versuch (S. 7). Diese Osmose des Lösungsmittels würde zunächst als einziger Vorgang eintreten, wenn der in der hohen Konzentration auf der einen Seite vorhandene Stoff gar nicht durch die Membran diffundieren könnte, d. h. wenn diese für ihn halbdurchlässig wäre. Man sieht hieraus, wieviel auf die Natur der Membran für den Ablauf der Diffusionsvorgänge ankommt; davon wird übrigens später noch ausgiebig die Rede sein[1]). Für den Moment ergibt sich, dass, wenn zufolge der Membraneigenschaften und der geringen Diffusibilität der beteiligten Stoffe in unserem Versuch die Osmose stark über die Diffusion überwiegt, die ursprünglich auf beiden Seiten der Membran bestehende Gleichheit der Konzentration für den in niederer Konzentration vorhandenen Stoff, wenigstens temporär, aufgehoben werden wird, es wird sich eine vorher nicht bestehende osmotische Partialdruckdifferenz ausbilden, die chemische Analyse wird zu dem Scheinergebnis führen können, dass ein Stoff von niederer Konzentration auf höhere Konzentration übergeht (siehe hierzu Kap. 13 über Resorption).

Osmotische Kompensation. Der eben geschilderte Fall soll dazu dienen, auf die möglichen Folgen der für die Physiologie so wichtigen Diffusionsvorgänge aufmerksam zu machen; in praxi ist freilich der Verlauf oft kaum zweideutig. So sind denn auch neuerdings Michaelis und Rona[2]) von der zunächstliegenden Voraussetzung ausgegangen, dass,

[1]) Siehe auch Höber in Koranyi-Richters Handbuch: Physik. Chemie u. Medizin I, 296 ff. 1907.

[2]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **14**, 476 (1908).

wenn ein Stoff auf den zwei Seiten einer Membran ursprünglich in gleicher Konzentration vorhanden ist, auch mit der Zeit keine Konzentrationsdifferenz zustande kommt oder doch nach einer bestimmten Zeit eine solche wieder ausgeglichen wird, und haben diese Voraussetzung zur Grundlage einer Methode gemacht, in tierischen Flüssigkeiten festzustellen, ob eine bestimmte Komponente dort frei und diffusibel, oder ob sie in gebundener indiffusibler Form vorhanden ist. Um z. B. den Zustand des Zuckers im Blut zu untersuchen, verwendeten sie ihre Methode der „osmotischen Kompensation“ in der Weise, dass sie verschiedene Proben Blut durch Membranen von isotonischer Kochsalzlösung trennten, welcher verschiedene Mengen Traubenzucker zugesetzt waren, und nun zusahen, in welcher der Kochsalz-Traubenzuckerlösungen sich der Gehalt an Traubenzucker in 24 Stunden nicht ändert; dieser Gehalt galt ihnen dann als identisch mit dem Gehalt des Blutes an frei diffusiblem Zucker. Der Schluss braucht nach den vorhergegangenen Erörterungen zunächst nicht als zwingend anerkannt zu werden; er trifft aber deshalb mit grosser Wahrscheinlichkeit das Richtige, weil Michaelis und Rona durch direkte Bestimmung des Gesamtzuckers im Blut den gleichen Gehalt fanden, wie durch die osmotische Kompensation. An Hand des gleichen Verfahrens der Kompensationsdialyse hat Rona[1]) auch die wichtige, aber bisher oft mit unzulänglichen Mitteln studierte Frage nach dem Zustand der anorganischen Salze im Blutserum erörtert. Es wurde z. B. Pferdeserum, dessen Gehalt an *Na* zu 0·3104% bestimmt wurde, gegen *NaCl*-Lösungen von verschiedenem Gehalte dialysiert und verfolgt, wie sich im Verlauf der Dialyse der *Na*-Gehalt in diesen ändert; ein Versuch verlief etwa folgendermassen:

% *NaCl* in Lösung	1.	2.	3.
anfangs	0·4200	0·3537	0·2807
nach 3 Tagen	0·3681	0·3405	0·3072

Mit dieser Methode zeigte Rona, dass sicherlich der grösste Teil des *Na, K, Cl* und Phosphat des Serums frei diffusibel ist. Auch die

[1]) Für Kompensationsdialysen von Chlor siehe: Rona, Biochem. Zeitschr. **29**, 501 (1910); Rona u. György, ebenda **56**, 416 (1913); von Calcium: Rona u. Takahashi ebenda **31**, 336 (1911) u. **49**, 370 (1913); von Natrium und Kalium: Rona u. György ebenda **48**, 278 (1913) u. **56**, 416 (1913); von Phosphat: Rona u. Takahashi ebenda **49**, 370 (1913), von Kohlensäure: Rona u. György, ebenda **48**, 278 (1913). Siehe ferner über das Verhalten des Kalziums in der Milch: Rona u. Michaelis ebenda **21**, 114 (1909) und über Harnsäure im Serum: Gudzent, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **63**, 466 (1909).

Kohlensäure des Serums ist nach Rona ganz vorherrschend frei diffusibel; seine hierfür entscheidenden Versuche, die in Kompensationsdialysen von Serum gegen Natriumbikarbonatlösungen bestehen, könnten vielleicht zunächst ungeeignet erscheinen, über mehr auszusagen, als über die als Bikarbonat im Serum vorhandene Kohlensäure; da aber die H^+-Konzentration der Bikarbonatlösungen wenig von der des Serums abweicht (siehe S. 130), so muss, entsprechend der Gleichung des Massenwirkungsgesetzes $k = \frac{[H^+] \cdot [HCO_3^-]}{H_2 CO_3}$ (s. Kap. 4), auch das Verhältnis von freier und gebundener Kohlensäure in den Bikarbonatlösungen demjenigen des Blutes ungefähr entsprechen. Allein das Kalzium des Serums ist nach Rona zu einem erheblichen Teil, nämlich zu etwa einem Drittel, indiffusibel; um indiffusibles undissoziiertes Kalziumphosphat und -bikarbonat wird es sich wahrscheinlich nicht handeln, da Phosphat und Kohlensäure, wie wir eben sahen, frei im Serum vorhanden sind; Rona neigt deshalb zu der Annahme von undissoziierten Eiweisskalziumverbindungen. Wir werden später auf diese und die übrigen Ergebnisse zurückzugreifen haben (s. Kap. 9, auch Kap. 5).

Bedeutung der Konzentrationsgefälle für den Organismus. In den meisten Fällen ist die Entstehung der Konzentrationsgefälle im Organismus wohl an den Stoffwechsel der Zellen geknüpft, und ihre Existenz geradezu ein Zeichen für das Leben derselben. Denn durch den Stoffwechsel werden fortwährend der Umgebung der Zellen Stoffe entnommen und in das Protoplasma einverleibt, und so ein Konzentrationsgefälle für diese Stoffe von anderen Orten der Gewebsflüssigkeit nach dem in der unmittelbaren Umgebung des Protoplasmas hin etabliert, und fortwährend werden aus dem Chemismus der Zelle herrührende Zerfallsprodukte ausgeschieden und dadurch ein entgegengerichtetes Gefälle hergestellt. Und solange die Zelle noch tätig ist, kommt es nicht zu einem völligen Konzentrationsausgleich; Gleichgewicht, Gleichheit der Verteilung und der osmotischen Drucke bedeutet Tod. Darum findet sich im Organismus sogar eine Reihe von Vorkehrungen, um eventuell die Gefälle nicht nur zu erhalten, sondern um sie möglichst steil zu erhalten; denn umso grösser ist die Arbeitsfähigkeit der Zellen (siehe Kap. 15), wie die Arbeitsfähigkeit eines Wasserfalls von seinem Gefälle bestimmt wird. Darum einerseits die Stapelung von Stoffen innerhalb der Protoplasten, aber in osmotisch unwirksamer, schwer diffusibler kolloider oder unlöslicher Form, doch so, dass die Umwandlung in eine diffusible Form leicht möglich ist, durch deren Ausbreitung osmotische Arbeit geleistet werden kann — dahin gehört die Stapelung löslicher Kohlehydrate als

gelöste und ungelöste Stärke oder in Glukosiden, die Bildung von Eiweissniederschlägen oder Eiweisskristallen —, andererseits die Beschleunigung der so überaus langsamen Diffusionsvorgänge, die viel zu viel Zeit in Anspruch nähmen, sollte durch sie allein der Transport von notwendigen Stoffen an den Ort des Verbrauchs oder von schädlichen an indifferente Stellen besorgt werden; sie werden darum unterstützt durch Strömungen, die innerhalb der Gewebe infolge von mechanischen Bewegungen, von Protoplasmabewegungen, von Temperaturunterschieden zustande kommen. —

Messung des osmotischen Druckes von Zellen. Wir sahen die Zellen den osmotischen Druck der sie umspülenden Flüssigkeit durch ihren Stoffwechsel beeinflussen; fortwährend ändert sich ihre Umgebung, weil sie selbst ihre Zusammensetzung abändern. Deshalb muss auch der osmotische Druck, welchen gelöste Substanzen in ihrem Inneren ausüben, fortwährend wechseln oder wenigstens wechseln können, wenn das Verhältnis von Molekülaufnahme und -abgabe nicht zeitlebens konstant, sondern Variationen unterworfen ist. Das sind natürlich vorläufig blosse Vermutungen; Bestimmtes liesse sich erst sagen, nachdem der osmotische Druck der Zellen wirklich gemessen ist. Dies gelingt nun nicht ohne weiteres nach einer der bisher beschriebenen üblichen Methoden. Begreiflicherweise hat man das allergebräuchlichste Verfahren, die Gefrierpunktsbestimmung, auch hier zu verwenden versucht, und um möglichst gleichartig, wie sonst, vorzugehen, hat man Zellkomplexe mit einer Buchnerschen Presse ausgequetscht und den Saft kryoskopiert. Aber abgesehen davon, dass jeder Organsaft nicht bloss Zellinhalt, sondern ein Gemisch von Zellinhalt und mehr oder weniger Blut oder Gewebsflüssigkeit darstellt, verursacht auch die Zermalmung der Zellen, die Zerstörung ihrer Innenstruktur chemische Veränderungen, welche natürlich mit Änderungen ihres osmotischen Druckes verbunden sind. Urano[1]) hat z. B. festgestellt, dass der Pressaft von Froschmuskeln bei etwa $-0{\cdot}62^0$, das zugehörige Blutplasma bei $-0{\cdot}44^0$ gefriert. Es ist wenig wahrscheinlich, dass eine derartig grosse osmotische Druckdifferenz normalerweise vorhanden ist, jedenfalls reagiert der Muskelpressaft sauer und dokumentiert schon damit die bei der Zerquetschung eingetretenen chemischen Veränderungen[2]). Man hat weiter daran ge-

[1]) Urano, Zeitschr. f. Biol. N. F. **32**, 212 (1908).

[2]) Bei einer noch ungenaueren, von Fredericq stammenden Methode wird der Saft zur Bestimmung des Gefrierpunkts durch Kochen der Organe gewonnen [Bull. de l'Acad. Roy. de Belg. 1902 u. Arch. internat. de Physiol. **2**, 127 (1904)] Immerhin ist auch diese, wie die übrigen hier beschriebenen Methoden in manchen Fällen bei genügender Kritik zu brauchen.

dacht, den osmotischen Druck der Zellen in der Weise festzustellen, dass man einfach die ganzen Organe gefrieren lässt, und dass man den Gefrierpunkt etwa thermoelektrisch mit einer eingestochenen Thermonadel bestimmt. Aber gegen diese Methode lassen sich dieselben Einwände geltend machen, wie gegen die vorige. Man hätte es wiederum nicht bloss mit Protoplasma, sondern auch mit den extrazellularen Flüssigkeiten zu tun, und auch die Zerstörung der Struktur wäre damit leicht gegeben. Wenn man z. B. Blut mehrfach gefrieren lässt und wieder auftaut, so wird es allmählich lackfarben, die Zellen, die beim Auftauen der Eisstückchen mit dem reinen Schmelzwasser in Berührung kommen, gehen aus Ursachen, von denen später noch die Rede sein wird, zugrunde, sie lösen sich auf. Endlich haften an dieser Methode aber noch besondere Fehler, die gerade mit der Existenz der normalen Struktur, mit der Existenz vieler kleiner, gegenseitig abgeschlossener Flüssigkeitsräume, aus denen ein Organ sich zusammensetzt, verknüpft sind. Erstens ist es nämlich aus Gründen, die im folgenden ersichtlich werden, schwierig, den Gefrierpunkt von Lösungen, die in kapillare Räume eingeschlossen sind, genau zu bestimmen; Sabbatani[1]), der Messungen des osmotischen Druckes mit der Gefriermethode an ganzen Organen ausgeführt hat, findet Schwankungen in den Δ-Werten von 4—5 Zentigraden, die sicherlich zum Teil davon abhängig sind. Solche Schwankungen bedeuten aber immerhin Fehler von über $^1/_2$ Atmosphäre, die nicht in jedem Fall zu vernachlässigen sind. Zweitens spielt bei der Erstarrung das Kaliber der Kapillaren eine Rolle, insofern als je nach dessen Dimension das Gefrieren leichter oder schwerer eintritt. Bei der Verschiedenheit der Grösse der mit Flüssigkeit gefüllten Räume in einem Organ würde man daher nie sicher sein, was eigentlich gefriert, ob die Flüssigkeit in den kapillaren Räumen der Zellen oder bloss die Flüssigkeit in den Interzellularräumen. Aus diesen verschiedenen Gründen ist auch die zweite Methode für die Druckbestimmung nicht einwandfrei. Dennoch verlohnt es sich, sie vor der Erörterung der brauchbarsten Methoden zur Messung des osmotischen Zelldruckes doch noch etwas eingehender zu behandeln, weil die Ursachen ihrer Minderwertigkeit zugleich ein spezielles biologisches Interesse haben.

Unterkühlungen von Geweben. Wenn man Froschmuskeln oder sonst irgendwelche Muskulatur langsam abkühlt, so kann man leicht auf Temperaturen von -10^0 und tiefer, selbst eventuell auf -18^0 kommen, ohne dass die Muskeln gefrieren; erst wenn man eine ge-

[1]) Sabbatani, Journ. de physiol. et de pathol. génér. 3, 939 (1902).

wisse variable Temperaturgrenze überschritten hat, erst dann tritt plötzlich die Erstarrung ein, und die Temperatur steigt zum Gefrierpunkt des Organs, der wenige Zehntelgrade unter 0° gelegen ist, an. Es tritt also eine Unterkühlung auf, wie sie auch fast jedesmal beim Gefrieren wässeriger Lösungen im Beckmannschen Apparat zur Beobachtung kommt: nur ist die Unterkühlung hier bei den Muskeln sehr viel stärker (Kodis)[1]. Etwas ähnliches beobachtet man bei allen vielzelligen Gebilden, man beobachtet es an beliebigen herausgeschnittenen Organen ebenso gut wie an der Muskulatur (Sabbatani)[2]), man beobachtet es auch an ganzen Organismen, wie z. B. den Insekten (Bachmetjew)[3]) oder den Pflanzen. Wie weit Pflanzenteile z. B. sich unterkühlen, ehe sie gefrieren, das zeigt die folgende Tabelle nach Versuchen von Müller-Thurgau[4]):

	Unterkühlungspunkt	Gefrierpunkt
Kartoffelknolle	— 2·8° bis — 5·6°	— 1·0° bis — 1·6°
Apfel und Birne	— 2·1 „ — 5·2	— 1·4 „ — 1·9
Weintraube	— 6·8 „ — 7·8	— 3·1°
Laubblätter von Phaseolus vulgaris	— 5·3 „ — 6·3	— 0·8 bis — 1·1

Es fragt sich, wie diese starken Unterkühlungen zustande kommen. Da sie nicht wesensverschieden sind von den bekannten schwachen Unterkühlungen bei Lösungen, so wollen wir deren Entstehen zuerst erörtern.

Unterkühlungen von Lösungen. Die Unterkühlungen gehören ganz allgemein in das Gebiet der „Überschreitungserscheinungen". Überschritten, resp. unterschritten wird bei diesen Erscheinungen diejenige Temperatur, bei welcher gewöhnlich ein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Aggregatzuständen oder Phasen eines Körpers besteht. Kühlt man z. B. Wasser unter die Temperatur von 0° ab, ohne dass man es zur Ausscheidung von Eis kommen lässt, so überschreitet man die Temperatur, in der die flüssige und die feste Phase des Wassers für gewöhnlich im Gleichgewicht sind, man erhält eine Unterkühlung. Oder kühlt man eine erwärmte 33%ige Lösung von Kaliumnitrat bis auf + 15° ab, so überschreitet man die Temperatur, bei der die 33%ige

[1]) Kodis, Zentralbl. f. Physiol. **12**, 593 (1898).

[2]) Sabbatani, Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1902.

[3]) Bachmetjew, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie **66**, 521 (1899); **67**, 529 (1900). Experim. entomol. Studien **1** (1901).

[4]) Müller-Thurgau, Landwirtschaftl. Jahrbücher **15**, 490 (1886).

Lösung mit der festen Phase von Kaliumnitrat im Gleichgewicht ist, und erhält, da bei 15° mit der festen Phase eine nur 26%ige Lösung im Gleichgewicht ist, eine Übersättigung. Man kann den Gleichgewichtspunkt nicht beliebig weit überschreiten, sondern geht man vom Überschreitungspunkt an über ein gewisses Temperaturintervall hinaus, so bildet sich auf jeden Fall die zweite Phase; man gelangt dann also in ein neues Temperaturgebiet, in dem der Zustand der unterkühlten, übersättigten oder überhitzten Phase labil ist. Den der Labilität vorausgehenden Zustand bezeichnet Ostwald[1]) als den metastabilen. Man kann den metastabilen Zustand jederzeit in den stabilen überführen, wenn man eine Spur der zweiten Phase mit der vorhandenen in Berührung bringt. Wenn man z. B. eine Spur[2]) festes Kaliumnitrat in die übersättigte Lösung von 15° hineinwirft, so fällt Salz aus, bis der stabile Zustand erreicht ist, bis also die Lösung bloss noch 26%ig ist, oder wenn man ein Kriställchen Eis in unterkühltes Wasser fallen lässt, so gefriert das Wasser, und zwar so lange, bis die frei werdende latente Schmelzwärme die Temperatur des unterkühlten Wassers auf 0° hinaufgetrieben hat; dann erst bleiben Eis und Wasser nebeneinander in Ruhe; denn erst jetzt ist ein stabiler Zustand, ein Gleichgewichtszustand erreicht. Man erhält also nach der „Impfung" eine umso reichlichere Eisausscheidung, je tiefer die Unterkühlung war, weil bei starker Unterkühlung erst grössere Mengen Eis die zur Erwärmung auf 0° notwendige Schmelzwärme zu liefern vermögen.

Diese Verhältnisse sind bemerkenswert, weil ihrethalben bestimmte Anforderungen an die Ausführung von Gefrierpunktsbestimmungen von Lösungen zu stellen sind, die schon einmal (S. 22) kurz erwähnt wurden. Nämlich, wenn es bei Lösungen infolge einer starken Unterkühlung zu reichlicher Ausscheidung von Eis kommt, so bedeutet das gleichzeitig eine starke Konzentrierung der Lösung, da ja reines Lösungsmittel ausfriert, und wenn schliesslich die Eisbildung zum Stillstand kommt, dann geschieht es nicht bei derjenigen Temperatur, bei welcher die unveränderte Lösung mit Eis im Gleichgewicht sein würde, sondern bei der niedrigeren, die dem während des Erstarrens höher gewordenen Konzentrationsgrad der Lösung entspricht. Wird beispielsweise eine 1%ige Kochsalzlösung, deren Gefrierpunkt eigentlich bei −0·6° liegt, um 10% unterkühlt, gibt also jeder Kubikzentimeter 10 Kalorien ab, so muss von jedem Kubikzentimeter $^1/_8$ sich in Eis verwandeln, um die Unterkühlung, die Kalorienabgabe rückgängig zu machen, da die Schmelzwärme des Eises 80 Kalorien beträgt; die Lösung wird also auf $^7/_8$ konzentriert, aus einer 1%igen wird eine 1·143%ige mit einem entsprechend nied-

[1]) W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie 22, 302 (1897).

[2]) Über die Begrenztheit der Grössenordnung der „Keime", mit denen man eine wirksame „Impfung" der übersättigten Lösungen erzielen kann, siehe W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie 22, 289 (1897).

rigeren Gefrierpunkt. Man soll deswegen, wenn man mit Hilfe der Gefriermethode den osmotischen Druck messen will, Unterkühlungen vermeiden und darum einerseits das Gefriergemisch, in das der Gefrierzylinder eingestellt wird, bei einer Temperatur halten, welche nur wenige Zehntelgrade unter dem Gefrierpunkt der zu messenden Lösung liegt, andererseits womöglich die Unterkühlung durch Impfen mit einem kleinen Eiskristall aufheben. Anderenfalls findet man zu hohe Werte für den osmotischen Druck. Das ist z. B. der Fall, wenn man, wie das vorher besprochen wurde, den osmotischen Druck ganzer Organe mit Hilfe der Gefriermethode bestimmen will. Die starken Unterkühlungen, die dort vorkommen, führen zu beträchtlicher Eisabscheidung, zu beträchtlicher Konzentrierung der Organlösungen, also zu zu hohen osmotischen Druckwerten.

Durch weitgehendes Abkühlen einer Lösung gelangt man, wie gesagt, vom metastabilen zum labilen Zustand der Phase, aus welcher sich auch ohne Impfung die zweite Phase abscheidet. Die Grenze zwischen den beiden Zuständen ist nicht durch eine ganz bestimmte Temperatur fixiert, sondern sie ist verschieblich. Aus einer 25%igen Lösung von wasserfreiem Natriumsulfat kristallisiert z. B. das Salz bald bei $-10{\cdot}4^0$, bald erst bei $-11{\cdot}5^0$ aus (de Coppet)[1]). Oder wenn wir hier einige von den Erfahrungen an organisierten Gebilden heranziehen, die vor allem zur ungünstigen Kritik über die Anwendbarkeit der Gefriermethode zur Untersuchung ihres osmotischen Druckes Anlass geben, so beobachtet man z. B., dass ein und derselbe Pflanzenteil einmal bei -1^0, ein anderes Mal bei -3^0 gefriert, oder dass eine Schmetterlingsspezies (Vanessa atalanta) bald bei $-2{\cdot}1^0$, bald erst bei $-12{\cdot}9^0$ zu gefrieren beginnt (Bachmetjew)[2]). — Es fragt sich, was für Gründe eigentlich für die Verschiebung der Grenze zwischen Labilität und Metastabilität massgebend sind. Halten wir zunächst daran fest, dass der Beginn des labilen Zustandes einer unterkühlten Lösung an ein ganz bestimmtes Verhältnis von Temperatur zu Konzentration geknüpft sein mag. Dann kann bei einer und derselben Lösung der labile Zustand dennoch wenigstens scheinbar bei wechselnden Temperaturen beginnen, erstens weil die Lösung sich nicht gleichmässig abkühlt, sondern einzelne Teile kälter sein können als diejenigen, deren Temperatur das Thermometer gerade angibt; zweitens, weil die Konzentration nicht überall in der Lösung die gleiche zu sein braucht, sondern weil es vorkommen kann, dass einmal an einer Stelle durch lokale Verdampfung die Konzentration so gesteigert wird, dass der labile Zustand erreicht wird, während in einem anderen Versuch die zufällige Verdampfung fehlt, so dass die gesamte Lösung diesmal noch weiter ab-

[1]) de Coppet, Bull. Soc. Chim. **17**, 146 (1872).

[2]) Bachmetjew, Experiment. entomol. Unters. **1**, 92 (1901).

gekühlt werden kann; drittens kann es passieren, dass die Konzentration an einer Stelle dadurch eine Zunahme erfährt, dass sich an einem suspendierten Partikel, einem hereingefallenen Staubkörnchen, durch Adsorption die Lösung verdichtet und in den labilen Zustand gerät[1]). Viertens tritt das Gefrieren nach der Unterkühlung verschieden leicht ein, je nachdem die Lösung während der Abkühlung ruhig gehalten oder bewegt wird; denn Erschütterungen befördern das Gefrieren[2]). Ferner ist öfter behauptet worden, dass die Geschwindigkeit der Abkühlung von grosser Bedeutung wäre, meistens sei die Unterkühlung umso grösser, je kleiner die Abkühlungsgeschwindigkeit; für die biologische Bedeutung dieses Zusammenhanges ist namentlich Bachmetjew auf Grund seiner Untersuchungen über das Gefrieren von Schmetterlingen (l. c.) eingetreten. Indessen wird die Bedeutung der Abkühlungsgeschwindigkeit für das Erstarren reiner Stoffe und Lösungen von Füchtbauer[3]), für das Gefrieren von Pflanzenteilen von Voigtländer[4]) lebhaft bestritten. Unbezweifelt ist dagegen der Einfluss kapillarer Verteilung der Flüssigkeiten auf ihr Gefrieren, und da in den Organismen die kapillare Aufteilung eine grosse Rolle spielt, so ist dieser Einfluss auch von besonderem Interesse.

Unterkühlung, Gefrierpunkt und Kapillarität. Die Verzögerung des Gefrierens durch Einschluss in kleine Räume ist oft beobachtet worden; so wird z. B. angegeben, dass Filtrierpapier, das mit destilliertem Wasser vollgesogen ist, sich erst auf -3 bis -4^0 unterkühlt, um dann bei $-0{\cdot}1^0$ zu gefrieren (Müller-Thurgau)[5]); eine mit Wasser getränkte Tonkugel unterkühlt sich auf $-1{\cdot}2^0$ und gefriert bei $-0{\cdot}7^0$ (Bachmetjew)[6]); Wasser in einer Kapillare von 0·4 mm Durchmesser ist bei -7 bis -10^0 noch flüssig (Mousson)[7]). Unter diesen speziellen Oberflächenbedingungen kommen wir also zu denselben Graden der Unterkühlungen in den gewöhnlichen Flüssigkeiten und Lösungen, die uns bei den Organen und Organismen so sehr auffielen. Dazu gesellt sich aber ausserdem noch eine Erniedrigung des Gefrierpunktes gegenüber dem Gefrierpunkt beim Erstarren in nicht kapillaren Räumen.

---

[1]) Siehe über diese verschiedenen Möglichkeiten: Ostwald, Lehrb. d. allgem. Chemie **2**, 2, 769—777 (2. Aufl.).

[2]) Jaffé, Zeitschr. f. physik. Chemie **43**, 575 (1903); Mez, Flora **94**, Heft 1 (1905).

[3]) Füchtbauer, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 558 (1904).

[4]) Voigtländer, Beiträge zur Biologie der Pflanzen **9**, 359 (1909).

[5]) Müller-Thurgau, Landwirtschaftl. Jahrb. **9**, 176 (1880).

[6]) Bachmetjew, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. **66**, 584 (1899).

[7]) Mousson, Pogg. Ann. **105**, 161 (1858).

Wenigstens dieser zweite Vorgang lässt sich aus den Erscheinungen der Kapillarität ableiten. Taucht man nämlich eine Kapillare, deren Querschnitt den Radius r hat, in eine Flüssigkeit, welche den Kapillarwandungen adhäriert, so steigt die Flüssigkeit in der Kapillare bis zur Höhe h (Fig. 7), und wenn man die Oberflächenspannung der Flüssigkeit gegen die darüber befindliche Luft mit γ, ihr spezifisches Gewicht mit s bezeichnet, so ist:

$$h = \frac{2\gamma}{rs}.$$

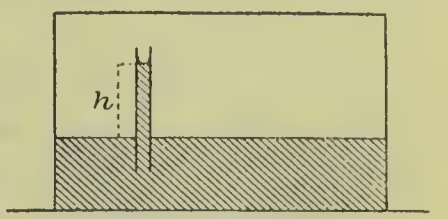


Fig. 7.

Ist nun das aus Wasser und Luft bestehende System ganz gegen aussen abgeschlossen, so herrscht in ihm ein Gleichgewichtszustand; dann muss aber die Dampfspannung der Flüssigkeit über dem Niveau in der Kapillare geringer sein als über dem tiefer stehenden ebenen Niveau der übrigen Flüssigkeit, und zwar muss die Differenz gleich dem Druck einer Dampfsäule von der Höhe h sein. Bezeichnet man also die Dampfspannung über der Kapillare mit p_1, die über der übrigen Flüssigkeit mit p, so ist die Dampfspannungserniedrigung:

$$p - p_1 = hs_1 = \frac{2\gamma s_1}{rs},$$

wenn s_1 das spezifische Gewicht des Dampfes bedeutet. Wir sahen aber früher (S. 21), dass Dampfdruckerniedrigung und Gefrierpunktserniedrigung konforme Grössen sind.

So ist es also wenigstens bis zu einem gewissen Grade verständlich, dass durch Einschluss in Kapillaren, deren Wandungen benetzt werden, das Gefrieren einer Flüssigkeit erschwert wird, wenn sich auch dieses Verständnis zunächst nur auf die Verlagerung des Gefrierpunktes abwärts, nicht auf die starken Unterkühlungen erstreckt.

Diese Unterkühlungen haben eine grössere biologische Bedeutung; über das Mass dieser Bedeutung wird freilich gestritten [1]). Zunächst liegt auf alle Fälle der Gedankengang nahe, dass dadurch, dass in den Organismen die Flüssigkeiten zumeist in kapillaren Räumen enthalten sind, ein Schutzmittel gegen das Gefrieren der Organe gegeben ist. Dazu kommt, dass, wenn wirklich das Gefrieren eintritt, gewöhnlich erst die Interzellularflüssigkeiten oder die Inhalte der Blutgefässe, nicht die Organe und Organzellen erstarren. Der Grund dafür ist der, dass diese Saftkanäle bei Pflanzen und Tieren relativ grobkalibrige Röhren und Lücken darstellen, in denen das Gefrieren weniger verzögert wird, als in den feinsten Räumen, den Zellen. Wenn aber erst einmal die Zellen von einer aus den Interzellularflüssigkeiten entstandenen festen Eiskruste umhüllt sind, dann ist die Gefahr für sie selbst, zu erstarren, vermindert, da ihr Inhalt nur unter Volumzunahme gefrieren könnte,

[1]) Siehe dazu Voigtländer l. c.

also wegen des festen Einschlusses sofort bei Beginn der Erstarrung unter Druck geraten müsste, welcher bekanntlich den Gefrierpunkt herabsetzt. Es mag hinzukommen, dass zur Bildung der extrazellularen Eiskruste auch Wasser aus den Zellen selbst herangezogen wird; denn die Zellen schrumpfen[1]), und durch die damit verknüpfte Konzentrierung der gelösten Stoffe im Zellinnern wird der Gefrierpunkt noch mehr herabgedrückt[2]). Das erscheint nun allerdings nach den neueren Untersuchungen von Voigtländer zunächst ziemlich gleichgültig. Denn danach kann bei fortgesetztem Abkühlen auch der Zellinhalt erstarren, und zwar so weit, dass selbst die Salze und andere gelöste Stoffe, wie die kolloiden Bestandteile[3]), aus der durch das Gefrieren eingeengten Zellflüssigkeit ausfallen, ohne dass deshalb die Lebensfähigkeit der Zelle endgültig zu erlöschen braucht. Immerhin ist einerseits öfter festgestellt worden, dass die gefrorenen Pflanzen unterhalb einer gewissen Temperatur auch „erfrieren", d. h. durch Kälte sterben, andererseits ist besonders von H. W. Fischer[4]) gezeigt, dass, wenn auch das Ausfrieren vieler Kolloide ein reversibler Prozess ist, doch unterhalb gewisser Temperaturen stets auch irreversible Veränderungen in dem erstarrten Kolloidsystem hinzukommen, und diese werden wohl auch das schliessliche Erfrieren von gefrorenen Zellen bedingen[5]). Dadurch scheint dann doch wieder die kapillare Aufteilung des Protoplasmas als Kälteschutz zweckmässig, weil dadurch eventuell das Gefrieren bei Temperaturen verhindert wird, die selbst unterhalb der Erfriertemperatur der Zellen liegen[6]).

Osmotischer Druck bei Mikroorganismen. Eine viel diskutierte Frage können wir im Anschluss an das eben Gesagte hier noch er-

---

[1]) Molisch, Unters. über das Erfrieren von Pflanzen (1897). Siehe auch: Matruchot u. Molliard, Revue générale de Botan. **14**, 477 (1902).

[2]) Siehe dazu Bartetzko, Jahrb. f. wissensch. Botanik **47**, 57 (1909).

[3]) Über das Ausfrieren von Kolloiden siehe: Linder u. Picton, Journ. Chem. Soc. **67**, 73 (1895); Bredig, Anorgan. Fermente. Leipzig 1901, S. 18; Bobertag, Feist u. H. W. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 3675 (1908); Lottermoser, ebenda **41**, 3976 (1908). Auch H. W. Fischer u. Jensen, Biochem. Zeitschr. **20**, 143 (1909).

[4]) H. W. Fischer, Beiträge zur Biologie der Pflanzen **10**, 133 (1910).

[5]) Über Vermehrung der Kälteresistenz durch Nichtelektrolyte (Zucker, Alkohole), welche die kolloiden Eiweisstoffe gegen Ausfällung zu schützen vermögen, siehe Schaffnit, Zeitschr. f. allg. Physiol. **12**, 223 (1911) u. Maximow, Ber. d. d. bot. Ges. **30**, 52 (1912).

[6]) Übrigens sei noch darauf hingewiesen, dass manche der hier genannten Tatsachen noch mit dazu beitragen, die Unzuverlässigkeit der Gefriermethode zur Ermittlung des osmotischen Druckes in Zellkomplexen zu demonstrieren. (Siehe S. 49.)

ledigen. Man hat sich öfter darüber besonnen, warum die Bakterien selbst nach Einwirkung ganz extrem niedriger Temperaturen ihre Bewegungs-, Wachstums- und Fortpflanzungsfähigkeit behalten, und hat diese Resistenz auf einen besonders hohen, nach Hunderten oder gar Tausenden von Atmosphären zu zählenden osmotischen Druck bezogen, welcher die Bakterien mit zu ihrer Aktivität befähigen soll[1]). Es ist von vornherein auffallend, dass sich diese Resistenz bei allen möglichen Organismen findet, deren Körpergrösse minim ist. Die im Samen eingeschlossenen Embryonen von Gerste, Weizen, Kürbis können mehrere Stunden auf —250° abgekühlt werden, ohne ihre Keimkraft einzubüssen [Thiselton-Dyer[2])]. Diatomeen bleiben trotz einer Abkühlung auf —200° lebendig [Pictet][3]), die Sporen von Mucor mucedo werden durch —110° nicht getötet [Chodat][4]). Dagegen die grösseren vegetativen Teile, durchgefrorene Tiere, Insekten z. B., ertragen so niedere Temperaturen nicht, selbst wenn ihnen das Gefrieren an und für sich nichts schadet[5]). Dadurch wird der Gedanke nahe gelegt, dass die kleinen Organismen überhaupt nicht durchfrieren, sondern eben wegen ihrer winzigen Körpergrösse und nicht wegen eines besonders hohen osmotischen Druckes selbst bei —250° im unterkühlten Zustand verharren. Zudem ist aber auch mit Hilfe der plasmolytischen Methode, von der sogleich die Rede sein wird, gezeigt worden, dass der osmotische Druck im Inneren mancher Bakterien, sowie im Inneren der Hefe sehr häufig sich innerhalb der recht niedrig gelegenen Grenzen von etwa 1—10 Atmosphären hält[6]).

Für das Ausbleiben des Gefrierens der Samen und Sporen kommt übrigens nebensächlich jedenfalls noch ein Moment in Betracht; das ist die Trockenheit der Hülle. Es wurde früher auf die Bedeutung des Impfens einer unterkühlten Phase mit der festen Phase aufmerksam gemacht; man kann den metastabilen Zustand also jederzeit durch Einbringung eines Keimes aufheben. Wenn man Froschmuskeln recht stark unterkühlen will, so hält man am besten ihre Oberfläche möglichst trocken und wickelt sie in Watte ein [Kodis][7]), damit es nicht aussen

[1]) Siehe dazu d'Arsonval, Compt. rend. de l'Acad. des sciences **133**, 84 (1901).

[2]) Thiselton-Dyer, Proceed. of the Roy. Soc. **65**, 361 (1899); auch Brown u. Escombe, ebenda **62**, 160 (1895).

[3]) Pictet, Archives des sciences phys. et nat. d. Genève **30**, 311 (1893).

[4]) Chodat, Bull. de l'Herbier Boissier **4**, 894 (1896).

[5]) Siehe Bachmetjew, Experim. entomol. Studien **1** (1901).

[6]) A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903. Swellengrebel, Zentralbl. f. Bakteriologie **14**, 374 (1905).

[7]) Kodis, Zentralblatt f. Physiologie **12**, 593 (1898).

zur Bildung von Eiskristallen kommt, die dann als Keime wirken, von denen aus ein weiteres Anschiessen von Kristallen ins Innere hinein erfolgt. Eine ungeschälte Kartoffel lässt sich leicht auf —3 bis —4° unterkühlen, eine geschälte beginnt schon bei —1° von der feuchten Oberfläche aus zu gefrieren [Müller-Thurgau][1]). Die biologische Bedeutung des Einkapselns im Herbst, dem wir bei sehr vielen Tieren begegnen, liegt doch vielleicht zum Teil in dem angestrebten Schutz gegen das Erstarren. —

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu der Frage zurück, wie sich der osmotische Druck des Protoplasmas bestimmen lässt. Zwei Wege, die Messung des Gefrierpunktes der Organpressäfte und des Gefrierpunktes der ganzen Organe, haben sich als nicht besonders zuverlässig erwiesen. Ein dritter, der von Nägeli angebahnt und hauptsächlich von de Vries ausgebaut worden ist, führt in zahlreichen Fällen ans Ziel.

Osmotischer Druck und Plasmolyse. Viele Pflanzenzellen bestehen aus einer Zellulosehaut, einem Protoplasten, welcher der Zellulosehaut

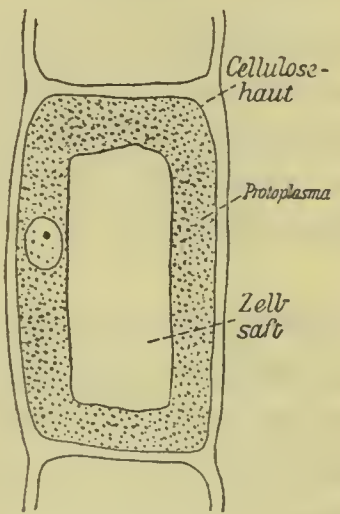


Fig. 8.

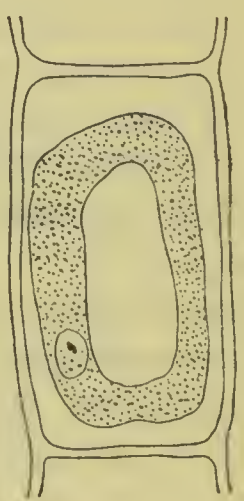


Fig. 9.

als dünnere oder dickere Schicht direkt anliegt, und einem Zellsaftraum, welcher den Inhalt des Protoplasmaschlauches bildet (siehe das Schema Fig. 8). Stirbt die Zelle ab, so löst sich der Protoplasmaschlauch von der Zellulosemembran, und die gelösten Zellsaftbestandteile, z. B. Farbstoffe oder organische Säuren oder Zucker, die vorher durch den lebenden Protoplasten von der die Zelle umspülenden Lösung getrennt wurden, treten durch das abgestorbene Protoplasma nach aussen (siehe das Schema Fig. 9). Dieselbe Ablösung des Protoplasten von seiner

[1]) Müller-Thurgau, Landwirtsch. Jahrb. 15, 488 (1886).

Hülle, die „Plasmolyse", tritt im Leben der Zellen ein, wenn man sie in Lösungen einlegt, die eine gewisse Konzentration überschreiten. Beide Erscheinungen, die besonders von Nägeli[1]) studiert worden sind, lassen sich so deuten, dass gelöste Stoffe auf das lebende Protoplasma einen Druck ausüben, der von ihrer Konzentration abhängig ist; Druckwirkungen erzielen dann sowohl die Stoffe ausserhalb wie innerhalb der Protoplasmahülle. Für gewöhnlich überwiegt der Druck innen; daher liegt normalerweise das Protoplasma der Zellulosehaut dicht angepresst. Wenn aber die gelösten Stoffe im Tode der Zelle vom Zellsafte durchs Protoplasma hindurch nach aussen diffundieren, oder wenn, wie beim zweiten der von Nägeli beobachteten Vorgänge, der Aussendruck künstlich durch Konzentrierung gesteigert wird, dann wird der Protoplast von der Zellulosemembran nach einwärts fortgedrängt. Für das Lösungsmittel Wasser ist das Protoplasma also offenbar leicht durchgängig; gegenüber gelösten Stoffen verhält es sich, wenigstens im Leben, wie impermeabel.

Die lebenden Zellen sind demnach vollkommen vergleichbar den Pfefferschen Zellen; die Zellulosehaut als Widerlager für den Protoplasten, welcher den Zellsaft umschliesst, entspricht dem Tonzylinder mit der Traubeschen Niederschlagsmembran, welcher mit einer Lösung angefüllt ist.

Wenn man sich nun nach dem osmotischen Druck fragt, der im Inneren der Zelle herrscht, so kann man ihn angenähert direkt unter der Bedingung messen, dass durch ihn die Zellulosehaut in elastischer Spannung erhalten wird, eine Bedingung, die wir bei den Staubfäden der Cynareen realisiert fanden. Der Druck ist dann ungefähr gleich dem Druck, den man aufwenden muss, um die elastische Spannung aufzuheben. So bestimmte Pfeffer als erster einen osmotischen Zelldruck. Aber unabhängig von dieser besonderen Bedingung der elastischen Spannung der Zellulosehülle, oder vielmehr gerade nur dann (siehe S. 69), wenn diese Voraussetzung nicht erfüllt ist, wenn die Zellulosehülle ein undehnbares Widerlager von der Art der Tonzellen darstellt, lässt sich nach de Vries der in dem Zellsaft vorhandene osmotische Druck auf Grund folgender Überlegung bestimmen:

Die plasmolytische Grenzkonzentration. Wenn erst von einer bestimmten Konzentration, sagen wir von einem Gehalt von 6% Rohrzucker an, eine Zelle, die in die Lösung hineingelegt wird, plasmolysiert wird, so muss bei allen schwächeren Lösungen der osmotische Druck des Zellsaftes über den der Rohrzuckerlösung überwiegen. Im

[1]) Nägeli, Pflanzenphysiolog. Untersuchungen (1855).

selben Moment, wo aber die ersten Zeichen der Plasmolyse, das erste Ablösen des Protoplasten von seiner Hülle, sichtbar wird, ist der Innendruck durch den Aussendruck kompensiert, der Zellinhalt hat denselben osmotischen Druck wie die umspülende Lösung, Inhalt und Lösung sind „isotonisch“ [de Vries][1]) oder „isosmotisch“ [Tammann][2]), und es genügt, den osmotischen Druck der Aussenflüssigkeit, der „plasmolytischen Grenzlösung“, mit irgendeiner der beschriebenen physikalischen Methoden zu ermitteln, um den osmotischen Druck des Zellinhaltes kennen zu lernen. Voraussetzung ist nur, dass der gelöste Stoff die Protoplasmaoberfläche nicht durchdringen kann, dass sie für ihn die Eigenschaften einer Niederschlagsmembran besitzt. Tut sie das aber für ihn und für andere Stoffe, so müssen die plasmolytischen Grenzlösungen all dieser Stoffe auch untereinander isotonisch sein.

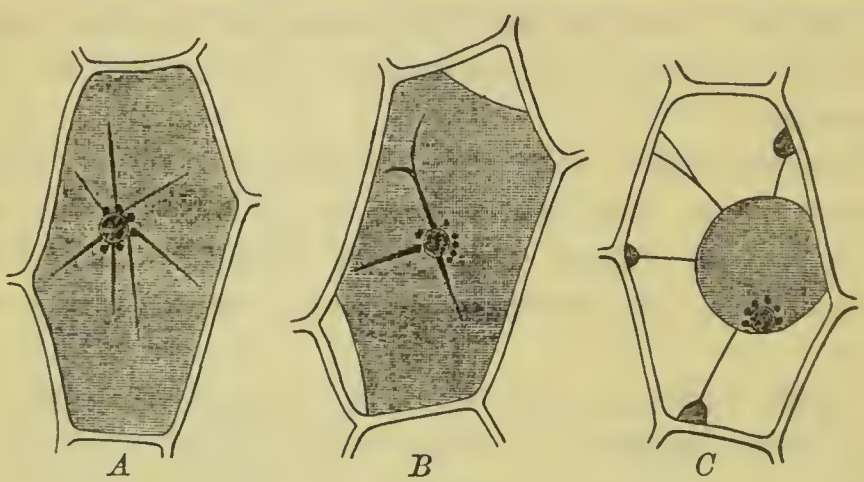


Fig. 10.

de Vries machte seine Studien hauptsächlich an den Zellen der Blattepidermis von Tradescantia discolor, und die folgenden Bilder (Fig. 10) entsprechen dem Aussehen von Zellen in einer zur Plasmolyse noch nicht hinreichend konzentrierten, einer „hypotonischen“ Lösung (*A*), in einer fast noch isotonischen (*B*) und in einer konzentrierteren „hypertonischen“ Lösung (*C*). Die Protoplasmavolumina differieren in diesen drei Fällen, entsprechend den erheblichen Sprüngen in den osmotischen Drucken der verwendeten Aussenlösungen, beträchtlich. Nach van Rysselberghe[3]) ist aber bereits eine Steigerung oder Verringerung des osmotischen Druckes von nur 0·23 Atmosphären an der Volumänderung der plasmolysierten Protoplasten deutlich zu erkennen.

Die folgende Tabelle (S. 61) enthält die Konzentrationen plasmoly-

---

[1]) de Vries, Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik **14**, 427 (1884).

[2]) Tammann, Wied. Ann. **34** (1888).

[3]) van Rysselberghe, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique 1901, 173, spez. 206 ff.

tischer Grenzlösungen, welche nicht an dem klassischen Objekt der Tradescantia, sondern durch Untersuchungen an Spirogyrafäden gewonnen sind, die sich nach Overton[1]) besonders gut zu plasmolytischen Experimenten eignen.

Wenn nach de Vries' Überlegungen die plasmolytischen Grenzlösungen denselben osmotischen Druck haben, so muss, wenn einmal die Konzentration des gelösten Stoffes in einer Grenzlösung bestimmt ist, sich auch die Konzentration für andere mit Hilfe des Molekulargewichts im voraus berechnen und sich dann experimentell feststellen lassen, ob die nach dem Rechnungsergebnis dargestellte Lösung wirklich mit der Experimentierzelle isotonisch ist. Ist also z. B. die Grenzlösung für Rohrzucker 6%ig, so sind in ihr $\frac{60}{342} = 0{\cdot}175$ Mole enthalten (da 342 das Molekulargewicht des Rohrzuckers ist), eine Grenzlösung von Traubenzucker muss deshalb 3·15%ig sein, weil bei einem Körper mit dem Molekulargewicht 180, wie dem Traubenzucker, $180.0{\cdot}175 = 31{\cdot}5$ g 0·175 Mole entsprechen. Ähnliche Berechnungen kann man für andere Verbindungen ausführen. Die folgenden Resultate der Untersuchung von Overton bestätigen de Vries' Überlegungen, enthalten also auch zugleich einen physiologischen Beweis für die Gültigkeit von van't Hoffs Theorie der Lösungen:

		Molekulargewicht	Grenzlösung	
			beobachtet	berechnet
Rohrzucker	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342	6·0%	
Mannit	$C_6H_{14}O_6$	182	3·5	3·19%
Traubenzucker	$C_6H_{12}O_6$	180	3·3	3·15
Arabinose	$C_5H_{10}O_5$	150	2·7	2·63
Erythrit	$C_4H_{10}O_4$	122	2·3	2·14
Asparagin	$C_4H_8N_2O_3$	132	2·5	2·32
Glykokoll	$C_2H_5NO_2$	75	1·3	1·32

Molekulargewichtsbestimmung mit der plasmolytischen Methode. Es muss nun auch umgekehrt möglich sein, mit Hilfe der plasmolytischen Methode aus der prozentischen Konzentration einer Grenzlösung von einem Stoff, dessen Molekulargewicht nicht bekannt ist, und der molekularen Konzentration einer Grenzlösung eines bekannten Stoffs das unbekannte Molekulargewicht zu berechnen. Für die Raffinose schwankte man zur Zeit der de Vriesschen Experimente zwischen den Molekulargewichten $396 = C_{12}H_{22}O_{11} + 3\,H_2O$, $594 = C_{18}H_{32}O_{16} + 5\,H_2O$ und $1188 = C_{36}H_{64}O_{32} + 10\,H_2O$. Für Zellen von Tradescantia

[1]) Overton, Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich 40, 1 (1895).

waren eine 3·42 %ige Rohrzucker- und eine 5·96 %ige Raffinoselösung isotonisch; da die Konzentrationen isotonischer Lösungen sich wie die Molekulargewichte verhalten müssen, und das Molekulargewicht des Rohrzuckers 342 ist, so ist das Molekulargewicht der Raffinose $\frac{5{\cdot}96}{3{\cdot}42} \cdot 342 = 596$.

Die Plasmahaut als Niederschlagsmembran. Wenn man an Pflanzenzellen der geschilderten Art die Plasmolyse beobachtet, die auf einen Widerstand des Protoplasten gegen das Eindringen gelöster Stoffe hindeutet, so wird man sich natürlich fragen, wo denn eigentlich dieser Widerstand gelegen ist. Plasmolysiert man mit einer gefärbten Flüssigkeit, z. B. mit einer Lösung von Rohrzucker und Eosin oder wasserlöslichem Nigrosin oder mit Kirschsaft, so sieht man, dass der Farbstoff durch die Zellulosezellhaut zwar hindurchgeht, an der Protoplasmaoberfläche aber Halt macht. Andererseits sieht man an normalen Zellen mit gefärbtem Zellsaft, dass der Farbstoff auch von innen her nicht den Protoplasten zu durchdringen vermag, und wenn nicht eine mit Zellsaft gefüllte Vakuole vorhanden ist, sondern viele, oder wenn Plasmastränge durch den Zellsaft hindurchziehen, so sieht man, dass überall der Farbstoff auf den Saft beschränkt ist, und das Plasma ungefärbt bleibt. Es sieht also so aus, da innerhalb des Protoplasmas, im Primordialschlauch sowohl wie in den Plasmasträngen, häufig Strömungen wie in einer leicht beweglichen Flüssigkeit vorkommen, als ob den Widerstand Häute darstellen, die alles Protoplasma nach aussen und innen hin begrenzen. Diese sogenannten Plasmahäute (Pfeffer)[1]) würden dann beim Tod der Zelle Veränderungen erleiden, die ihre Semipermeabilität aufhöben. Denn es wurde schon gesagt, dass nach dem Tod der Zelle die Zellsaftbestandteile herausdiffundieren, und nun dringen auch Farbstoffe von aussen in das Protoplasma ein und färben es, entsprechend wie die natürlichen Farbstoffe des Saftes in der entgegengesetzten Richtung sich bewegen. Lebende Kirschen und rote Rüben färben Wasser nicht; tötet man sie durch Hitze, so geben sie ihren Zellsaftfarbstoff ab.

Wenn sich Zellen wirklich so verhalten, dann sind sie Pfefferschen Zellen vergleichbar, in denen mehrere Niederschlagsmembranen ineinander eingeschachtelt sind, wie es etwa die nebenstehende Fig. 11 darstellt. Ist die innerste Ferrozyankaliumlösung anfangs konzentrierter als die dann folgende Kupfersulfatlösung, so wird sie sich unter Dehnung ihrer Hülle auf Kosten des Wassers der Kupfersulfatlösung so lange

[1]) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen 123 (1877).

verdünnen, bis ihr osmotischer Druck gleich dem der Kupfersulfatlösung ist. Steht die ganze Zelle in einer Ferrozyankaliumlösung, und bedeutet dann die Kupfersulfatlösung, die zwischen die zwei Ferrozyankaliumlösungen eingeschlossen ist, den Protoplasmaschlauch, so lehrt das Modell, dass etwaige osmotische Druckdifferenzen, die zwischen Zellsaft und Protoplasma bestehen, sich durch die Plasmahäute, die eine oder beliebig viele Zellsaftvakuolen umschliessen, ausgleichen müssen. Für den osmotischen Druck einer Zelle wäre danach das Vorhandensein einer reichlicheren oder spärlicheren Vakuolisierung gleichgültig[1]).

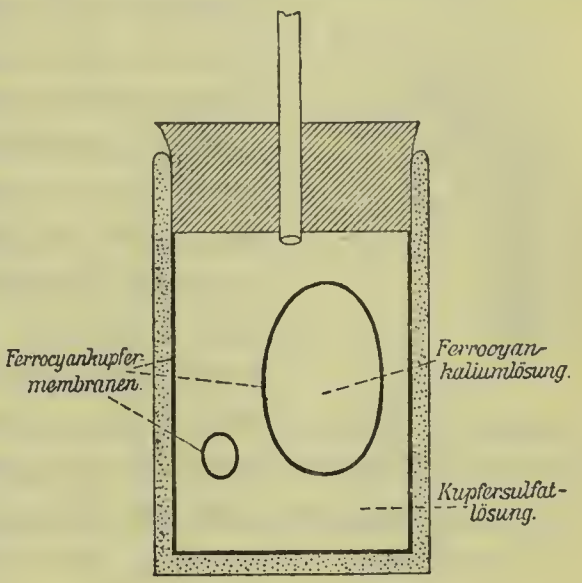


Fig. 11.

Für die tatsächliche Existenz von Plasmahäuten mit der Eigenschaft der Semipermeabilität ist nun, namentlich von Pfeffer, eine Reihe von besonderen Gründen namhaft gemacht worden, von denen einige hier angeführt werden sollen. Wenn man zu einer Rohrzuckerlösung, die mit den Protoplasten der Wurzelhaare von Hydrocharis morsus ranae isotonisch ist, eine Spur Salzsäure hinzufügt, so sieht man, dass das Protoplasma der in der Lösung liegenden Pflanze körnig und trüb wird, und dass seine Strömung sistiert; es treten also die Zeichen des Protoplasmatodes auf. Färbt man nach der Einwirkung der Salzsäure die Rohrzuckerlösung mit Kirschsaft oder Eosin, so sieht man, dass auch jetzt trotz des Todes der Farbstoff nicht ins Protoplasma hineingeht. Wenn man nun aber statt einer gefärbten isotonischen eine gefärbte hypotonische Lösung auf die abgestorbene Zelle wirken lässt, so kann man gelegentlich beobachten, wie von einer Stelle der Oberfläche aus der Farbstoff ins Protoplasma eindringt und sich allmählich in ihm ausbreitet. Die Deutung des Versuchs ist klar; in der hypotonischen Lösung zieht das Protoplasma Wasser an, eine Haut, die es umspannt, wird bis zum Zerplatzen gedehnt, und durch den Riss diffundiert der Farbstoff ins Innere.

Fraglich bleibt zunächst nur, warum nicht dasselbe passiert, wenn man eine gesunde Zelle in eine gefärbte hypotonische Lösung hineinlegt.

[1]) Hierüber und über das Folgende siehe bei Pfeffer, Osmotische Untersuchungen (1877).

Die Bildung der Plasmahaut. Wenn man ein Wurzelhaar von Hydrocharis unter einem Deckglas in einer gefärbten Lösung zerquetscht, so quellen aus einer Risstelle Protoplasmaklümpchen hervor, die sich teils direkt, teils unter Einschluss von Tröpfchen der gefärbten Lösung zu kleinen Kugeln umformen (Nägeli) (Fig. 12). Diese Kugeln zeigen nun alle osmotischen Eigenschaften ganzer Zellen. Das Protoplasma bleibt ungefärbt, weder von aussen, noch von den künstlichen Vakuolen aus dringt Farbstoff ins Protoplasma ein. Jedes Protoplasmaklümpchen hat also anscheinend die Fähigkeit, aus sich heraus eine Plasmahaut zu bilden[1]). Dies kann man nun mit anderen Versuchsobjekten sowohl für das Hyalo- oder Hautplasma als auch für das Körnerplasma demonstrieren. Man hat früher gemeint, nur das erstere gebe das Bildungsmaterial für die Plasmahaut her, oder es selbst sei in toto die Plasmahaut. Aber wenn man z. B. bei Myxomyceten eine Oberflächenvergrösserung durch Wasseraufnahme beobachtet, so sieht man, wie das Hyaloplasma trotz seiner Dehnung dieselbe Schichtdicke beibehält, also muss es sein Material auf Kosten des Körnerplasmas vermehren; nur gelegentlich bei besonders intensiver Oberflächenzunahme sieht man auch das Hyaloplasma zunächst sich verdünnen und allmählich erst wieder die ursprüngliche Dicke annehmen. Und dass das Hyaloplasma nicht im ganzen als Plasmahaut fungiert, das geht schon aus der einfachen Tatsache hervor, dass, wenn Farbstoff ins Protoplasma nicht eindringt, er auch in die alleroberflächlichsten Schichten des Hyaloplasmas schon nicht eindringt. Die Plasmahaut muss also jedenfalls eine dünne Oberflächenschicht sein, die wohl vergleichbar ist einer Traubeschen Niederschlagsmembran. Wie diese sich beim Wachstum einer Traubeschen Zelle immer mehr durch Intussuszeption, durch Einlagerung neuer Niederschlagsmengen in entstandene Risse vergrössert, so auch die Plasmahaut. Wir können uns vorstellen, dass in einer hypotonischen Lösung auch die Plasmahaut fortwährend reisst, und dass die Defekte durch Niederschläge gedeckt werden, die bei Berührung des Protoplasmas mit Wasser gebildet werden. Wird dieses Bildungsmaterial durch Töten des Protoplasten mit Salzsäure zur Ausfällung gebracht oder zerstört, dann hört auch das Wachstum der Plasmahaut auf. Sie schützt dann den Zellinhalt vor dem Eindringen fremder Substanzen

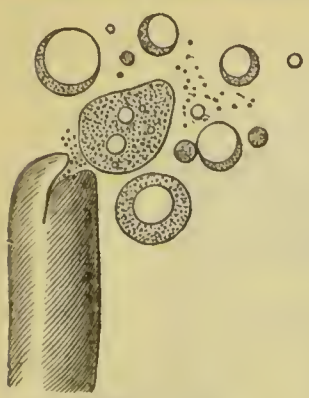


Fig. 12.
Zerdrücktes Wurzelhaar von Hydrocharis (nach Pfeffer).

[1]) Siehe auch Pfeffer, Abhandl. d. sächs. Ges. d. Wissensch. **16**, 197. Ferner Prowazek, Biolog. Zentralbl. **27**, 737 (1907).

von aussen nur noch so lange, als sie ungedehnt bleibt; in einer hypotonischen Lösung platzt sie und bleibt defekt. So etwa kann man sich die Beobachtungen erklären; allerdings ist der mit Wasser entstehende Niederschlag vollkommen hypothetischer Natur; möglich, dass auch andere Vorgänge zur Bildung einer Plasmahaut führen, dass z. B. die membranogenen Stoffe Verbindungen sind, die die Oberflächenspannung des Protoplasmas gegen die Umgebung vermindern und sich deshalb in seiner Oberfläche konzentrieren müssen, wie Amylalkohol, Salzsäure, Essigsäure, Isobuttersäure sich beim Schäumen ihrer Lösungen (mit Hilfe von Saponin) im Schaum in grösserer Konzentration ansammeln als in der restierenden Flüssigkeit (Benson)[1]), Zawidzki)[2]), wie die Lösungen mancher Kolloide, wie Eiweiss, Albumosen, Peptone, Dextrin, freiwillig feste Oberflächenhäutchen bilden (Metcalf)[3]), oder, um der besseren Analogie halber ein Beispiel zu nennen, bei dem zwei Flüssigkeiten eine Grenze gegeneinander bilden: wie glykocholsaures Natrium sich an der Grenze von Wasser und Petroleum anhäuft (Lewis)[4]). (Genaueres hierüber siehe Kap. 6.)

Die Existenz der Plasmahaut ist nun häufig angefochten worden, weil an keiner normalen Zelle bei der mikroskopischen Beobachtung bisher etwas von ihr zu entdecken gewesen ist, und bei der wichtigen Rolle, welche die Plasmahaut, wie wir noch sehen werden, in der Auffassung der fundamentalen Lebenserscheinungen der Zellen spielt, werden deshalb auch immer wieder Bemühungen daraufhin gerichtet, unter irgend welchen besonderen Bedingungen den direkten, besonders den morphologischen Nachweis der Plasmahaut zu führen. Unter diesen Studien sind am bekanntesten de Vries' Beobachtungen an der „Vakuolenhaut"[5]), d. h. der Innenfläche des Protoplasmaschlauches, welche gegen den Zellsaftraum die Grenze bildet, und welche aus den gleichen Gründen von Pfeffer als ein Gebilde sui generis angesehen wurde, wie die äussere Oberfläche des Protoplasten. de Vries machte seine Hauptbeobachtungen an Spirogyra nitida; wenn man Fäden derselben mit einer durch Eosin schwach gefärbten 10%igen Salpeterlösung plasmolysiert, so stirbt innerhalb von $^1/_2$ bis 2 Stunden das Protoplasma samt den Chlorophyllbändern unter Rot- oder Braunfärbung ab und liegt

---

[1]) Benson, Journ. f. physic. chemistry **7**, 532 (1903).

[2]) Zawidzki, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 77 (1900) und **42**, 612 (1903). Ferner: v. Szyszkowski, Zeitschr. f. physik. Chemie **64**, 387 (1908).

[3]) Metcalf, Zeitschr. f. physik. Chemie **52**, 1 (1905).

[4]) Lewis, Philos. Magaz. (6) **15**, 499 (1908).

[5]) de Vries, Jahrb. f. wissensch. Bot. **16**, 465 (1885).

nun als dunkle geschrumpfte Masse in einer rosa gefärbten Lösung. Allein die Vakuolen erscheinen hell und ungefärbt (Fig. 13). Diese treten nun öfter ganz und gar als weisse Kugeln aus dem Protoplasten heraus, und allmählich verändern sie sich dann, die Wandung tritt durch Färbung deutlich hervor, und auch der Inhalt färbt sich. Hier haben wir also unzweifelhaft freie, aus dem Plasma herausgeschälte richtige Häute vor uns, welche auch eine Zeitlang die Eigenschaften Traubescher Membranen haben.

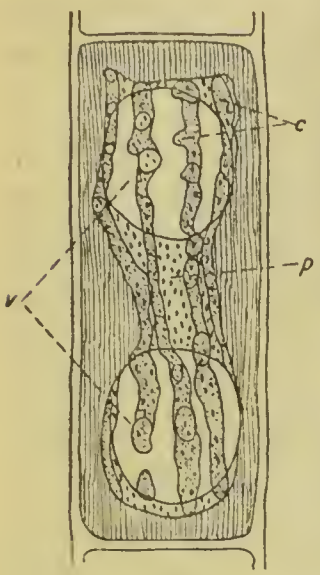


Fig. 13.

P = Protoplasma
c = Chlorophyllbänder
V = Vakuolen.

Nun kann man freilich sagen, die nachgewiesenen Membranen seien Kunstprodukte, die Bedingungen ihres Sichtbarwerdens wichen ganz und gar von den normalen ab. Und in der Tat kann man auch zeigen, dass die äussere Oberfläche des Protoplasten unter der künstlichen Einwirkung von Lösungen ihre Eigenschaften ändert und die Kennzeichen der typischen Membran mehr oder weniger deutlich hervorkehrt. E. Küster[1]) fand z. B., dass, wenn man Zellen von Allium Cepa in hypertonischer Kalziumnitratlösung kräftig 6 Stunden lang plasmolysiert, der Inhalt oft bei der Schrumpfung in mehrere Teilstücke zerfällt; überträgt man nun die Zellen in Wasser, so schwellen die geschrumpften Teile wieder an, legen sich aneinander und verschmelzen von neuem miteinander. Plasmolysiert man aber länger, 22—24 Stunden, dann schwellen nach Übertragung in Wasser die Teilstücke zwar abermals an, aber gegeneinander gepresst bleiben sie liegen, verkleben allenfalls miteinander, eine Vereinigung kommt nicht mehr zustande. Mit der Zeit ist also anscheinend die Protoplasmaoberfläche erstarrt. Auch je nach der Art des gelösten Stoffes gehen nach Küster die durch die Plasmolyse erzeugten Bruchstücke mehr oder weniger leicht zusammen; Rohrzucker sistiert z. B. das Fusionsvermögen leichter als Kalziumnitrat und verhärtet scheinbar besonders deutlich die Oberfläche; denn wenn die Zellen nach Rückversetzung aus der Rohrzuckerlösung im Wasser aufschwellen, so lassen sie manchmal an einer Stelle wie aus einem Loch in einer Hülle kleine Vakuolen hervorperlen[2]). Wenn wir so also die Oberfläche unter der Einwirkung relativ harmloser Stoffe sich verändern sehen, so beweist der vorher zitierte Versuch von Pfeffer, in

[1]) E. Küster, Ber. d. d. bot. Ges. 27, 589 (1909); Archiv f. Entwicklungsmechanik 30, I, 351 (1910); Zeitschr. f. Botanik 2, 689 (1910).

[2]) Siehe auch Wächter, Jahrb. f. wiss. Bot. 41, 165 (1905).

welchem Säure zum Nachweis der Protoplasmahaut zur Verwendung gelangt, umso weniger, dass die Oberfläche der Protoplasten von Natur zu einer Membran differenziert ist.

Einen einwandfreien direkten Nachweis der Plasmahaut gibt es danach bisher überhaupt nicht. Dennoch erscheint Pfeffers Einführung dieses Begriffes gerechtfertigt, um die Tatsachen in einfacher Weise zu deuten, und wenn im speziellen der optische Nachweis der Membran nicht glückt, so ist dem gegenüber zu bemerken, dass selbst eine Schicht von nur 1 $\mu\mu$ Dicke, also einer weit unterhalb der Sichtbarkeitsgrenzen gelegenen Dimension, sich doch durch besondere, nicht-optische Eigenschaften kenntlich machen kann[1]). Jedenfalls werden wir aber später sehen, dass man sogar zu bestimmten Vorstellungen von der chemischen Natur der Plasmahaut geführt ist, und dass diese chemische Natur unter sehr verschiedenen äusseren Bedingungen sich hervorkehrt, was dafür spricht, dass sie die normale Oberflächenbeschaffenheit charakterisiert. —

Verhalten der Plasmahaut beim Zelltod. Es wurde vorher beschrieben, wie nach de Vries' Beobachtungen die Wände der isolierten Vakuolen sich allmählich verändern, gleichsam absterben und dabei durchlässig werden. Es ist nun noch der Erwähnung wert, dass diese Veränderungen im besondern so verlaufen, als ob die Plasmahäute zuerst durchgängig für leicht diffusible Stoffe werden, dann erst auch für schwer diffusible. Folgender Versuch von de Vries kann zur Demonstration dieses merkwürdigen Verhaltens dienen: Plasmolysiert man eine mit blauem Zellsafte gefüllte Zelle von Tradescantia mit einer 4 %igen Salpeterlösung und setzt dann etwas Salpetersäure zu, so färbt sich der Zellsaft alsbald rot, weil die Säure die Plasmahäute schädigt und dann eindringt; der plasmolytisch zum Schrumpfen gebrachte Protoplasmaschlauch dehnt sich danach wieder aus, weil nun auch der rasch diffundierende Salpeter in die Zelle eindringt und ihren osmotischen Druck erhöht, und schliesslich platzt der Protoplast, weil nach Diffusionsausgleich innen und aussen 4 % Salpeter sich befinden, aber innen noch ein Überdruck hinzukommt von den langsam diffundierenden und darum noch verbleibenden Zellsaftbestandteilen (siehe hierzu S. 45); nimmt man statt des leicht diffundierenden Salpeters den schwer diffundierenden Traubenzucker, so bleibt die Ausdehnung des Protoplasten und seine Sprengung aus. Ganz analog ist folgender Versuch[2]): Legt man einen Froschmuskel in eine hypertonische Kochsalzlösung, so schrumpft er; nach einiger Zeit stirbt er dann ab und beginnt anzuschwellen, weil

[1]) Siehe Freundlich, Kapillarchemie 1909, S. 265ff.

[2]) Overton, Pflügers Arch. 92, 155 (1902).

nun das Kochsalz als leicht diffusibler Stoff hineingeht, andere Stoffe aber mangels geeigneter Diffusibilität nicht in entsprechendem Masse heraustreten; verwendet man statt der Kochsalzlösung eine hypertonische Lösung des schwerer diffundierenden Rohrzuckers oder Milchzuckers, so bleibt die nachträgliche Schwellung aus. Ähnliches mag öfter passieren, wenn Zellen oder Organe innerhalb ihres normalen Mediums langsam und auf ähnliche Weise zugrunde gehen; ihre Schwellung, welche typisch ist für den Beginn des Absterbeprozesses, ist dann wohl der Ausdruck des allmählichen Schwindens der normalen Semipermeabilität ihrer Plasmahäute. Daneben ist freilich noch etwas anderes mit in Betracht zu ziehen, nämlich dass im Tode Säuerung auftritt, und dass nach Spiro[1]) und Wo. Ostwald[2]) verdünnte Säuren und Laugen die organischen Kolloide mächtig aufquellen machen. Davon wird später noch ausführlicher die Rede sein (siehe die Kapitel 7, 10 und 15).

Mechanische Leistungen des osmotischen Druckes. Was übrigens im Versuch von de Vries künstlich mit Salz und Säure herbeigeführt wird, das kommt gelegentlich auch in der Natur vor. Manche Pollenkörner zerplatzen, wenn sie in Wasser kommen, weil in ihnen ein osmotischer Druck von endlichem Wert vorhanden ist, während aussen der Druck 0 herrscht[3]). Man kann dieses Druckphänomen viel grossartiger gestalten, wenn man Pilze wie Aspergillus niger oder Penicillium glaucum auf konzentrierten Salpeterlösungen kultiviert; ihr Zellinhalt erhöht dann allmählich seinen osmotischen Druck auf über 200 Atmosphären[4]). Bringt man derartig veränderte Pflanzen in reines Wasser, so werden die Zellwände durch den kolossalen Innendruck mit grosser Gewalt auseinander getrieben[5]). —

Mängel der plasmolytischen Methode. Der Einfluss der Elastizität der Zellmembran. Wenn wir nun bis hierher die plasmolytische Grenzkonzentration als ein Mass für den osmotischen Druck des Zellinhaltes angesehen haben, so zeigt es sich bei näherer Betrachtung, dass dieses Mass nur für eine gewisse beschränkte Zahl von Fällen richtig sein kann. Es wurde schon früher kurz darauf hingewiesen, dass die Verwendung der plasmolytischen Methode zum Zwecke der osmotischen

---

[1]) Spiro, Hofmeisters Beiträge 5, 276 (1904).

[2]) Wo. Ostwald, Pflügers Arch. **108**, 563 (1905); **109**, 277 (1905); **111**, 581 (1906). Siehe ferner M. H. Fischer, ebenda **125**, 99 (1908).

[3]) Siehe auch Jost, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl. S. 503 (1908).

[4]) Eschenhagen, Dissert. Leipzig. 1889; Pantanelli, Jahrb. f. wissensch. Botanik **40**, 303 (1904); Raciborski, Bull. Acad. Soc. Cracovic. 1905, 461.

[5]) Nach Pfeffer, Pflanzenphysiologie **1**, 121 (1897).

Druckmessung die Undehnbarkeit der die Zelle umschliessenden Zellulosehaut zur Voraussetzung hat; diese Undehnbarkeit besteht aber nur bei den relativ verdickten Zellmembranen. In den übrigen Fällen sind die Zellulosehäute elastisch, sie werden daher beim Bestehen eines osmotischen Überdruckes auf Seite des Protoplasten gedehnt und wirken nun ihrerseits dem osmotischen Innendruck entgegen. Gehen wir also von dem physiologischen Auftreten einer bestimmten osmotischen Druckdifferenz aus, so wird beim Vorhandensein einer elastischen Membran diese Differenz sich nicht ausgleichen, sondern indem die Membran mehr und mehr gedehnt wird, kommt es schliesslich zu einem Gleichgewichtszustand, in welchem der osmotische Innendruck gleich dem osmotischen Aussendruck plus dem von den elastisch gespannten Wänden ausgeübten hydrostatischen Druck ist. Stören wir nun diesen Gleichgewichtszustand, indem wir die Zelle in eine Lösung von etwas gesteigertem osmotischen Druck einlegen, so wird die elastische Spannung zu einem Teil nachlassen, während die Zelle durch Wasserabgabe ihr Volumen etwas verkleinert; aber immer noch wird die Zellulosehaut den Protoplasten fest umschliessen, und erst in dem Moment, in welchem durch weitere Steigerung der Aussenkonzentration die elastische Zellmembran total erschlafft worden ist, kann die Plasmolyse beginnen; erst in diesem Moment kann man also allenfalls mit de Vries den osmotischen Aussendruck dem osmotischen Innendruck gleichsetzen. Daraus ergibt sich, dass für die vielen Fälle, in welchen normalerweise die Zellhäute elastisch gedehnt sind, d. h. eigentlich bei allen jugendlichen turgeszenten Zellen, die aufgesuchten plasmolytischen Grenzkonzentrationen grösser sind, als dem Zellinhalt während der ursprünglichen normalen Turgeszenz der Zelle entspricht. Will man aber den wahren Innendruck erfahren, so kann man ihn aus dem osmotischen Druck der plasmolytischen Grenzlösung berechnen, falls man die Volumverminderung misst, welche die ursprünglich turgeszente Zelle bei der allmählichen Konzentrierung der Aussenlösung bis zur Erreichung der Grenzkonzentration durch Wasserabgabe erleidet[1]). Eine zylindrisch geformte Aspergilluszelle habe z. B.[2]) ursprünglich eine Länge von 422 μ und einen Durchmesser von 3 μ, dann ist ihr Inhalt $V_0 = 2982\ \mu^3$; im Moment der beginnenden Plasmolyse, welche in einer 20%igen $NaNO_3$ Lösung eintritt, betrage der Inhalt V_p nur noch 1772 μ^3. Dann hat sich also das Volumen im Verhältnis $V_0 : V_p = 1{\cdot}68$ verkleinert, dementsprechend muss der osmotische Druck im selben Verhältnis, also um das

[1]) Pantanelli, Jahrb. f. wiss. Botan. **40**, 303 (1904).

[2]) Versuch 67 von Pantanelli.

1·68-fache gewachsen sein. Wenn daher die 20%ige $NaNO_3$-Lösung bei 18° einen osmotischen Druck P_p von ungefähr 102 Atmosphären hat, so betrug der Druck P_0 zu Beginn des Versuches nur $102 : 1{\cdot}68 = 60$ Atmosphären. P_p, der Druck der plasmolytischen Grenzlösung, heisst der Turgor, P_0 der Turgordruck oder die Turgorspannung, und $P_p - P_0$ repräsentiert den von der elastischen Membran entfalteten Druck, die Turgeszenz. Diese Turgeszenz ist die Ursache dafür, dass trotz der Zartheit und Biegsamkeit ihrer Zellwandungen die grünen Pflanzen steife, aufrechte Gebilde sind; wie ein weicher Gummischlauch, dessen eines Ende verschlossen ist, und in den man vom anderen Ende her Luft einpumpt, sich streckt und straff wird, so erlangen die Pflanzenteile ihre Festigkeit, indem die gelösten Stoffe gleich der Luft auf die umschliessenden dehnbaren und semipermeablen Wandungen ihren Druck ausüben[1]). Sinkt dieser Druck, so sinkt auch die Turgeszenz, und gestreckte Pflanzenzellen verkürzen sich alsdann, wie wir dies ganz zu Anfang (siehe S. 6) bei Besprechung der Reizbewegungen gesehen haben. Wird der Druck unwirksam, indem im Absterben der Protoplasten ihre Plasmahäute permeabel werden, und die gelösten Stoffe aus der Zelle herausdiffundieren, dann schwindet die Turgeszenz, die Pflanzen „welken“ und werden schlaff, wie der Gummischlauch, wenn er löchrig wird. Gerade so welken aber auch die Pflanzen in dem vorher geschilderten Versuch, wenn durch Konzentrierung der Aussenlösung die Turgeszenz aufgehoben wird.

Hieraus ergibt sich, dass die notwendige Rücksichtnahme auf die Spannungszustände der Zellhäute keineswegs eine Einschränkung im Werte der plasmolytischen Methode bedeutet, dass vielmehr im Gegenteil mit ihrer Hilfe diese Spannungen exakt gemessen werden können, denen neben allem anderen auch eine grosse Bedeutung für die Wachstumsvorgänge beigemessen wird.

Andererseits kann man aber auch dann, wenn die Zellmembran von vornherein gar keine elastische Spannung hat, den osmotischen Druck der plasmolytischen Grenzlösung nicht unbedingt mit dem osmotischen Druck innerhalb des Protoplasten im Momente der beginnenden Plasmolyse gleichsetzen. Pfeffer[2]) hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass der Innendruck des Protoplasmas keineswegs nur osmotischer Druck zu sein braucht, sondern teils Quellungsdruck, teils

[1]) Correns, Jahrb. f. wiss. Bot. 22, 161 (1891); ferner: Pfeffer, Pflanzenphysiologie II, 65 (1901); Jost, Pflanzenphysiologie 2. Aufl., 496ff. (1908).

[2]) Pfeffer, Abhandl. d. K. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. 16, 185 (1890). Pflanzenphysiologie I, 116fg. 1897.

ein von der Oberflächenspannung zwischen Protoplast und Umgebung herrührender Druck, sogenannter Zentraldruck, sein kann[1]).

Der Einfluss der Oberflächenspannung; Zentraldruck. Von der Wirkung des letzteren kann man sich nach Kaufler[2]) etwa folgendermassen eine Vorstellung machen: In eine in einem vollkommen geschlossenen Raum befindliche Lösung tauchen zwei Kapillaren aus verschiedenem Material *I* und *II*; *I* werde von der Flüssigkeit benetzt, *II* nicht (Fig. 14). In *I* erhebt sich dann die Lösung bis zur Höhe $h_1 = \frac{2\gamma}{sr_1}$, in *II* sinkt sie um die Höhe $h_2 = \frac{2\gamma}{sr_2}$, wenn γ die

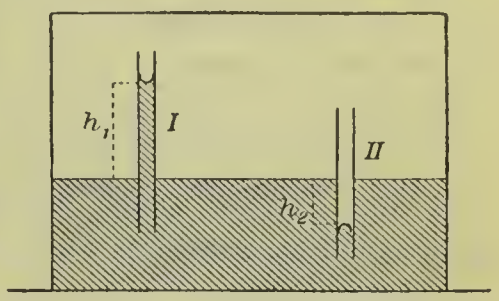


Fig. 14.

Oberflächenspannung, s das spezifische Gewicht, r_1 und r_2 die Radien der kugelförmigen Oberfläche der beiden Menisken sind. Da Gleichgewicht herrscht, so muss der Dampfdruck über dem konvexen Meniskus *II* um das Gewicht der Dampfsäule von der Höhe $h_1 + h_2$ grösser sein, als der Dampfdruck über dem konkaven Meniskus *I*. Bringt man daher die beiden Menisken in dasselbe Niveau, so muss Lösungsmittel von *II* nach *I* destillieren; dadurch entsteht dann eine osmotische Druckdifferenz, welche auf einen Ausgleich der bestehenden Dampftensionsdifferenz hinzielt.

Übertragen wir diese Verhältnisse auf die Zelle mit ihrem Medium, wobei die Oberfläche des Protoplasten den konvexen Meniskus, die der Zelle anliegende Oberfläche des Mediums den konkaven Meniskus, die zwischen den beiden Oberflächen gelegene semipermeable, d. h. bloss Wasser durchlassende Plasmahaut den zwischen den beiden Menisken befindlichen Gasraum repräsentiert (siehe S. 17), so folgt daraus, dass im Gleichgewicht der osmotische Druck in der protoplasmatischen Lösung über den Druck des Mediums überwiegen muss.

Der Betrag dieses Überdruckes lässt sich etwa auf folgendem Wege berechnen: In einer Seifenblase steht die eingeschlossene Luft unter einem Druck, welcher durch die Oberflächenspannung der Seifenlamelle, und zwar sowohl durch die Spannung ihrer äusseren als auch ihrer inneren Oberfläche bedingt ist. Da Gleichgewicht herrscht, so ist die in diesen beiden Flächen enthaltene Oberflächenenergie gleich der Volum-

[1]) Über das mögliche Vorkommen einer weiteren Druckkomponente, des „elektroosmotischen Druckes" siehe Kapitel 6.

[2]) Kaufler, Zeitschr. f. physik. Chemie 43, 686 (1903). Siehe auch: Tswett, Bull. de Labor. botan. de Genève I, 127 (1896).

energie (S. 14) der eingeschlossenen Luft, also wenn O die äussere oder innere Oberfläche, γ die Oberflächenspannung, r den Radius der Seifenblase, v ihr Volumen und p den Druck der eingeschlossenen Luft bedeutet, $2O\gamma = pv = p\,{}^4/_3\pi r^3$. Bläst man die Seifenblase weiter auf, wobei r um ϱ wächst, so stellt sich ein neues Gleichgewicht ein; das Volumen hat sich nun von ${}^4/_3\pi r^3$ auf ${}^4/_3\pi(r+\varrho)^3 = {}^4/_3\pi r^3 + {}^{12}/_3\pi r^2\varrho + \cdots = {}^4/_3\pi r^3 + O\varrho + \cdots$ vergrössert, also um $O\varrho$ zugenommen, die Volumenergie demnach um $pO\varrho$; und die beiden Oberflächen sind von $2.4\pi r^2$ auf $2.4\pi(r+\varrho)^2 = 8\pi r^2 + 16\pi r\varrho + \cdots = 8\pi r^2 + 4\frac{O}{r}\varrho + \cdots$ angewachsen, haben also um $4O\frac{\varrho}{r}$ zugenommen, die Oberflächenenergie demnach um $4O\frac{\varrho}{r}\gamma$. Da wiederum Gleichgewicht herrscht, so ist:

$$pO\varrho = 4O\frac{\varrho}{r}\gamma$$

oder:

$$p = \frac{4\gamma}{r}.$$

Der Gasdruck im Inneren der Blase ist also umso grösser, je kleiner der Radius ist.

Setzen wir nun für den Gasdruck osmotischen Druck, so ergibt sich, dass ein Teil desjenigen osmotischen Druckes, welcher innerhalb der wässerigen Lösung eines runden Protoplasmatropfens herrscht, der durch eine semipermeable Membran gegen sein Aussenmedium abgegrenzt ist, durch den Oberflächendruck kompensiert sein muss. Ist diese Membran unendlich dünn, wie es für die Plasmahaut gelten mag, dann tritt an die Stelle der zwei Oberflächen der Seifenmembran eine einzige, und die Gleichung für den im Gleichgewicht bestehenden osmotischen Überdruck im Protoplasma geht über in:

$$p = \frac{2\gamma}{r}.$$

Darin bedeutet jetzt γ die Oberflächenspannung zwischen Protoplasma und umgebender Lösung, r den Radius des kugeligen Protoplasten. Die Oberflächenspannung der Lösung gegen Luft mag gleich der des Wassers, $0{\cdot}082\ \mathrm{g.cm^{-1}}$, die Oberflächenspannung des Protoplasmas gleich der einer Eiweisslösung von der Spannung $0{\cdot}059\ \mathrm{g.cm^{-1}}$ sein (Quincke); dann ist[1]) $\gamma = 0{\cdot}082 - 0{\cdot}059 = 0{\cdot}023\ \mathrm{g.cm^{-1}}$[2]) und

[1]) Wenigstens unter der Voraussetzung, dass Wasser und Protoplasma wenig mischbare Flüssigkeiten sind [siehe Antonow, Journ. de chim. phys. 5 (1907)].

[2]) Über die Methode von Czapek, die Oberflächenspannung des Protoplasmas zu bestimmen, siehe Kap. 8.

für verschiedene Werte von r, welche den bei Zellen vorkommenden Dimensionen entsprechen, ergibt die Berechnung folgende Werte für den Zentraldruck p:

r	p
0·08 μ	5·75 Atmosph.
1·0 μ	0·46 „
10·0 μ	0·046 „

Diese Tabelle zeigt, dass bei kleinen Zellformen die isotonische Lösung schon einen um etwa eine halbe Atmosphäre zu kleinen Wert für den osmotischen Druck des Protoplasmainneren angibt, und bei den kleinsten Zellen (Micrococcus progrediens) müsste der Fehler bei einem plasmolytischen Experiment sogar mehr als 5 Atmosphären betragen.

Der Einfluss der Quellung. Quellungsdruck. Der zweite der Einwände, welche sich gegen die Gleichsetzung von Isotonie und osmotischem Druck im Protoplasten richten, hängt, wie gesagt, mit dem sogenannten Quellungsdruck zusammen[1]). Entsprechend dem grossen Kolloidgehalt mancher Protoplasmen und dem dadurch bedingten hohen Grad von Zähflüssigkeit wollen wir einen Moment den Zellinhalt mit einer steifen Gallerte aus Gelatine und reinem Wasser gleichsetzen und diese von einer semipermeablen Membran umhüllt sein lassen. Es ist dann bekannt, dass Gallerten das in ihnen enthaltene Wasser ziemlich fest halten und nur bei Aufwand eines gewissen Druckes hergeben. Umgekehrt kann eine quellungsfähige Substanz, wie die Gelatine, gegen einen osmotischen Druck Arbeit leisten, indem sie einer Lösung Lösungsmittel entzieht. Ein bekanntes Beispiel der Art ist die alte Beobachtung von Ludwig[2]), dass, wenn man gut getrocknete Tierblase in eine konzentrierte Kochsalzlösung hängt, unter Aufquellung der Blase reichlich Salz auskristallisiert; die Blase imbibiert also nicht die konzentrierte, sondern nur eine verdünnte Salzlösung, entzieht also der konzentrierten Lösung Wasser. Eine quellbare Substanz und eine Lösung können demnach im Gleichgewicht miteinander stehen, auch wenn der osmotische Druck der Lösung grösser ist als der der Quellungsflüssigkeit, welche durch scharfes Auspressen der gequollenen Substanz zu gewinnen ist.

Übertragen wir nun diese Erfahrungen auf die Verhältnisse bei den Pflanzenzellen! Sicherlich kann man dann in einer grossen Zahl

[1]) Genaueres hierüber siehe Kap. 7.

[2]) Ludwig, Zeitschr. f. rationelle Medizin 8, 19 (1849).

von Fällen den Quellungsdruck ganz ausser acht lassen, nämlich immer dann, wenn das die quellbaren Substanzen führende Protoplasma als „Primordialschlauch“ nur einen dünnen Wandbelag der Zellhaut bildet, der den grossen, von einer echten Lösung gebildeten Zellsaftraum umschliesst. Dagegen kann bei völlig unvakuolisierten Zellen, wie etwa den Meristemzellen[1]), der Quellungsdruck einen Teil des Druckes der plasmolytischen Grenzlösung kompensieren. Die Grösse dieses Quellungsdruckes ist aber bis jetzt nicht messbar. Man könnte sie so zu bestimmen versuchen, dass man den Inhalt einer grösseren Zellenmenge auspresst und den osmotischen Druck dieses Pressaftes durch Messung seiner Gefrierpunktserniedrigung Δ ermittelt; man könnte dann die Differenz vom Turgordruck P_0 und Δ dem Quellungsdruck gleichsetzen[2]). Diese Methode kann aber nur als ein Notbehelf gelten wegen der Einwände, welche sich gegen die Identifizierung von Pressaft und chemisch normalem Protoplasmainhalt erheben (S. 49). —

Turgorregulation; Katatonose und Anatonose. Soviel zur Kritik der plasmolytischen Methode bei ihrer Verwendung zur osmotischen Druckbestimmung an Pflanzenzellen! Durch Kombination mehrerer Messungen lässt sich also ein gewisser Einblick in die Gestalt und Arbeitsleistung bedingenden Faktoren gewinnen. Der Wert dieser Erfahrungen mag an einem Beispiel klar gemacht werden: Viele Einflüsse, welche die Pflanzen treffen, müssen primär den Turgordruck ihres Zellinhaltes alterieren; Beleuchtung und Temperatur modifizieren den Stoffwechsel, der Wassergehalt der Umgebung schwankt, und da, wo Zellen auf flüssigem Substrat leben, wirken Variationen im osmotischen Druck des Substrates auf die Zellinhalte zurück. Diesen primären Alterationen, welche der Turgordruck erleidet, müssen sich die Zellen durch regulative Prozesse anpassen; denn mit einem normalen Turgordruck hängt die normale Turgeszenz zusammen, und diese steht, wie ich früher schon erwähnte, mit den Wachstumsvorgängen in Konnex, sie verleiht den Trägern von Blättern und Blüten die starre Form, die wegen der notwendigen bestimmten Orientierung der Blätter und Blüten im Raum für die Pflanzen Lebensfrage ist, sie verhindert die Sperrung der Nahrungszu- und abflüsse durch Abknickung welk gewordener Teile. Turgorstörungen müssen also durch Turgorregulationen ausgeglichen werden, und den Modus dieser wichtigen Regulationen wollen wir etwa an Pflanzen untersuchen, deren normaler Turgor-

---

[1]) Pfeffer, Abhandl. d. K. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. **16**, 185 (1890).

[2]) Pantanelli, Jahrb. f. wissensch. Botan. **40**, 303 (1904).

druck durch Eintauchen in hypotonische oder hypertonische Lösungen alteriert ist[1]).

Taucht man Tradescantiazellen in eine hypotonische Lösung, so schwellen sie zunächst entsprechend der Wasseraufnahme als Folge des plötzlichen Entstehens einer erheblicheren Druckdifferenz zwischen innen und aussen an. Der Gefahr der zu starken Verwässerung des Inhaltes und des Platzens der Zellmembran entziehen sich die Zellen aber erstens durch eine Stoffwechselregulation; man sieht in ihrem Zellsaft Kristalle von oxalsaurem Kalzium ausfallen, der Gehalt an Oxalsäure, von dem der osmotische Druck des Zellsaftes hier weitgehend abhängig zu sein scheint, wird demnach durch Bildung eines unlöslichen Salzes vermindert; die Zelle gleicht also die Druckdifferenz durch Herabsetzung ihrer osmotischen Spannung, durch „Katatonose" (Errera) aus[2]). Dazu kommt aber noch als ein zweites regulierendes Moment gegen den gleichen Einfluss eine Verminderung der Turgeszenz, durch welche offenbar die Gefahr der Überspannung der Zellhaut vermieden wird; alsbald nach Einbringung in die hypotonische Lösung sinkt nämlich bei Aspergilluszellen nicht bloss der Turgor P_p, sondern, wie die Messung des Zellvolumens ergibt, auch die Turgeszenz $P_p - P_0$[3]). Das Vorkommen des dritten denkbaren Regulationsfaktors, Abgabe von gelöster Substanz an die Umgebung, ist nicht nachgewiesen.

Der entgegengesetzte Vorgang der Turgoranpassung an ein konzentrierteres, hypertonisches zunächst plasmolysierendes Medium geschieht nach van Rysselberghe teils durch Aufnahme der gelösten Substanz von aussen — auf die Art dieser Aufnahme komme ich später (Kap. 8) genau zu sprechen —, teils durch „Anatonose", d. h. Erhöhung des osmotischen Druckes durch Produktion löslicher Substanz; bei vielen Pflanzen scheint dabei eine Umwandlung von Stärke in Oxalsäure eine grössere Rolle zu spielen. —

Plasmolyse bei tierischen Zellen. Ich komme nun zur Anwendung des plasmolytischen Verfahrens für die Bestimmung des osmotischen Druckes an tierischen Zellen. Freilich direkt lässt sich mit der plasmolytischen Methode hier meist nichts anfangen, weil ja eine Membran von der Art der Zellulosehaut der Pflanzen, deren Loslösung von der

---

[1]) Siehe dazu: Eschenhagen, Inaug.-Dissertation, Leipzig 1889. Stange, Botan. Zeitung. **50**, 253 (1892). van Rysselberghe, Mémoires de l'Acad. royale de Belg. **58**, 1 (1899). Pantanelli, Jahrb. f. wissensch. Botan. **40**, 303 (1904). Mayenburg, ebenda **36**, 381 (1901).

[2]) van Rysselberghe, Mémoires de l'Acad. royale de Belgique 58, 1 (1899).

[3]) Pantanelli, Jahrb. f. wissensch. Botan. 40, 303 (1904).

Protoplastenoberfläche als Kriterium für die Überwindung des Innendruckes durch den Aussendruck dienen könnte, meistens fehlt. Nur wenige Tiere sind den Pflanzenzellen ähnlich gebaut, z. B. eingekapselte Amöben und Infusorien; bei ihnen ist denn auch eine Plasmolyse zu beobachten, welche ebenfalls, geradeso wie bei den Pflanzen, von einer Wiederausdehnung des Protoplasten, von „Deplasmolyse" durch irgendeine Art von Turgorregulation gefolgt sein kann[1]). Auch bei solchen Zellen, welche dicht unter ihrer Oberfläche als formgebende Elemente feste Stützfasern besitzen (siehe S. 84), kann man eine Plasmolyse erzeugen oder vielmehr sozusagen eine umgekehrte Plasmolyse (Koltzoff)[2]); hier hebt sich nämlich in hypotonischen Lösungen die Plasmahaut nach aussen hin von den unterliegenden Stützfasern ab. Ein Beispiel dafür gibt die Fig. 15, in welcher das vordere Ende eines Spermatozoons von Helix nemoralis, das in hypotonischer Lösung liegt, abgebildet ist. Im allgemeinen muss man sich aber bei tierischen Zellen nach einem anderen Kennzeichen für die osmotischen Eigenschaften umsehen, als bei den pflanzlichen Zellen.

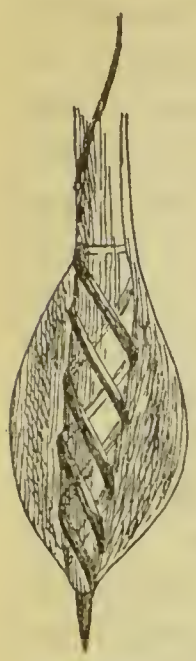


Fig. 15.

Der osmotische Druck der Blutkörperchen; Blutkörperchenresistenz. Der erste, der hierfür den Weg wies, war Hamburger[3]). Er zeigte, dass, wenn man einige Tropfen defibrinierten Rinderblutes in Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration fallen lässt, die Körperchen bis zu einer Salzkonzentration von etwa 0·58% herab scheinbar intakt zu Boden sinken und unter der klaren Lösung ein rotes Sediment bilden, dass dagegen unterhalb von 0·58% Salz Hämoglobin aus den Körperchen austritt und die Lösung rötlich färbt. Daraus folgt nun zwar nicht, wie man ursprünglich meinte, dass der Inhalt der Blutkörperchen mit einer 0·58%igen Kochsalzlösung isotonisch ist, und dass der beginnende Farbaustritt geradeso gut als Kriterium für die Erreichung der isotonischen Grenzkonzentration zu gelten hat, wie die beginnende Plasmolyse, vielmehr ist leicht zu zeigen, dass die Blutkörperchen erst um ein gewisses Mass aufgeschwollen, also lädiert sein

---

[1]) Massart, Arch. de Biologie **9**, 515 (1889). Mouton, Compt. rend. de l'Acad. des sciences **125**, 407 (1897). Siehe auch: Yasuda, Journ. of the College of Science, Imperial University Japan **13**, 101 (1900).

[2]) Koltzoff, Arch. f. Zellforschung **2**, 1 (1908).

[3]) Hamburger, du Bois-Reymonds Archiv 1886, 466; 1897, 31. Zeitschr. f. physik. Chemie **6**, 319 (1890).

müssen, ehe sie von ihrem gefärbten Inhalt etwas hergeben, und darum zeigt der Farbaustritt auch nicht die Isotonie des Mediums, sondern einen von der Resistenz der Körperchen bestimmten Grad von Hypotonie an. Das ist gerade so, wie bei den Pflanzenzellen; auch da tritt der Farbstoff, welcher im Zellsaft gelöst ist, relativ schwer aus, eventuell ja erst (siehe S. 67), wenn die Oberfläche für andere Verbindungen längst durchlässig geworden ist (siehe auch über Hämolyse Kap. 10). Wohl aber vermag die Methode von Hamburger ebenso anschaulich wie die plasmolytische Methode von de Vries (S. 60 u. 61) die Gültigkeit der van't Hoffschen Theorie der Lösungen zu demonstrieren. Darin liegt auch die grosse historische Bedeutung dieser Versuche an den Blutkörperchen, durch welche zum ersten Male die Errungenschaften der physikalischen Chemie in das Gebiet der Physiologie der Tiere hineingetragen wurden.

Wenn man nämlich statt des Kochsalzes andere indifferente Stoffe löst und diejenigen Konzentrationen ausprobiert, welche durch Hämoglobinaustritt Rötung der Lösung hervorrufen, so erweisen sich alle diese Grenzlösungen als untereinander isotonisch; die in ihnen enthaltenen Stoffmengen stehen zueinander im Verhältnis der Molekulargewichte, und die Gefrierpunktserniedrigungen sind untereinander gleich. Folgende Tabelle enthält einige der von Hamburger am Rinderblut gewonnenen Werte:

Substanz	Mol.-Gew.	Grenzkonzentration
NaCl	58.5	0·585 %
KNO_3	101·1	1·00
NaBr	102·9	1·02
NaJ	149.9	1.55
KJ	166·0	1·65

Nimmt man nun statt Rinderblut das Blut anderer Tiere, so findet man häufig ganz andere Grenzkonzentrationen. Das liegt aber nicht in jedem Fall daran, dass der osmotische Druck dieser Zellen erheblich von dem der Rinderblutzellen verschieden ist; denn man findet die Abweichungen auch dann, wenn man nur das Blut von Säugern vergleicht, und von deren Sera wissen wir ja, dass sie alle ungefähr den gleichen osmotischen Druck haben. Die grosse Verschiedenheit der Konzentrationen, in denen Farbaustritt zustande kommt, liegt vielmehr darin begründet, dass die Blutkörperchen der verschiedenen Tiere gegen osmotische Einflüsse sehr verschieden resistent sind. Daher beginnt bei den menschlichen Blutkörpern der Hämoglobinaustritt im

allgemeinen erst bei 0·45% *NaCl*, bei den Körperchen vom Pferd schon bei 0·68%. (Genaueres über die Resistenz der Blutkörperchen siehe Kap. 10.)

Dass aber der Inhalt all dieser Zellen trotzdem die gleiche Spannung hat, gerade so wie ihr Serum, das lässt sich folgendermassen beweisen. Für die Pflanzenzellen gilt diejenige Lösung als isotonisch, welche das Zellvolumen eben durch Wasserentzug zu verkleinern vermag; das Kennzeichen des Entzuges ist vielfach die Plasmolyse. Ganz ebenso lässt sich der Innendruck der tierischen Zellen bestimmen, es kommt nur darauf an, dass geringfügige Volumänderungen mit ausreichender Genauigkeit gemessen werden können. Das gelingt nun bei den Blutkörperchen, wenn man nicht die einzelne Zelle, sondern grössere Massen zugleich dem Einfluss verschieden konzentrierter Lösungen unterwirft, in einem Verfahren, das zuerst von Hedin[1]) und Grijns[2]) angegeben, sodann von Koeppe[3]) zu einer handlichen Methode modifiziert wurde. Das Prinzip dieses Verfahrens ist folgendes: ein bestimmtes Quantum Blut wird in einer graduierten Thermometerkapillare zentrifugiert, und die Höhe der sich absetzenden Blutkörperchensäule gemessen; genau das gleiche Blutquantum wird sodann mit verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen versetzt und wiederum zentrifugiert. Diejenige Lösung, welche eine Blutkörperchensäule von der gleichen Höhe liefert, wie das unverdünnte Blut, ist mit dem Körpercheninhalt isotonisch.

Fig. 16.

Im einzelnen gestaltet sich die Messung folgendermassen: man benutzt etwa ein Röhrchen von der in Fig. 16 dargestellten Form, den sogenannten Hämatokrit. An seine trichterförmige Erweiterung wird mittels eines Gummischlauchs eine Pravazsche Spritze angeschlossen. Dann saugt man zuerst Zedernöl an und benetzt damit die Wände der Kapillare, um zu verhindern, dass das nachträglich angesogene Blut gerinnt, oder man macht auch das Blut durch ein wenig Hirudin ungerinnbar. Dann wird das Blut im Hämatokriten ungeronnen zentrifugiert und die Höhe der sich abscheidenden Blutkörperchensäule bestimmt. Danach werden in verschiedene untereinander gleiche Hämatokrite die gleichen Blutquanten eingesaugt, wie das erste Mal, danach saugt man die verschieden konzentrierten Salzlösungen in die trichter-

[1]) Hedin, Skandinav. Arch. f. Physiol. 2, 134 u. 360 (1892) u. 5, 207 (1895). Pflügers Arch. 60, 360 (1895).

[2]) Grijns, Pflügers Arch. 63, 86 (1896).

[3]) Koeppe, Du Bois-Reymonds Arch. 1895, 154.

förmigen oberen Ansätze hinein nach und verschliesst die Röhrchen am unteren Ende. Nunmehr rührt man oben im Trichter die Mischung mit einer Nadel gut durch, verschliesst und zentrifugiert bis zu konstantem Volumen. Verwendet man eine gute Zentrifuge, so gelingt es, die Blutkörperchen vollkommen von ihrem Zwischenmedium, Plasma resp. Lösung, zu trennen, was sich darin kundgibt, dass die Blutkörperchensäule lackfarben erscheint, weil die Blutkörperchen sich so eng aneinander schliessen, dass die ganze Schicht annähernd homogen wird[1]).

Mit diesem Verfahren kann man nun feststellen, dass die Blutkörperchen aller Säugetiere, mögen sie auch in verschieden konzentrierten Lösungen Farbstoffaustritt zeigen, bei der gleichen Konzentration von 0·9—1·0 % Kochsalz dasselbe Volumen wie im unvermischten Blut haben, während es in schwächeren Lösungen grösser, in stärkeren kleiner ist. Der Blutkörpercheninhalt ist also isotonisch mit einer 0·9- bis 1·0 %igen Kochsalzlösung, wie auch das Blutserum der Säuger sich als isotonisch mit dieser gleichen Lösung zeigte (S. 32). Die Blutkörperchen und ihr Medium sind also untereinander isotonisch.

Dasselbe Verfahren kann auch zur Untersuchung des Innendruckes anderer freier Zellen, wie Leukozyten oder Spermatozoen, Verwendung finden (Hamburger)[2]).

Osmotische Volum- und Gewichtsänderungen ganzer Organe und Organismen. Hat man es nicht mit einzelnen Zellen, sondern mit ganzen Gewebsverbänden oder gar ganzen Tieren zu tun, so ist es das bequemste, die Wasserabgabe durch Hypertonie, die Wasseraufnahme durch Hypotonie des Mediums mit der Wage festzustellen. So beobachtete Nasse[3]) schon vor mehr als 30 Jahren, dass Froschmuskeln in den Lösungen verschiedener Natriumsalze von äquivalenter Konzentration ungefähr gleiche Gewichtsänderungen erleiden, und in neuerer Zeit wies zuerst J. Loeb[4]) bei ähnlichen Experimenten darauf hin, dass die Tatsache der gleichsinnigen Gewichtsveränderung unter dem Einfluss äquivalenter Lösungen eine Illustration zu van't Hoffs Theorie bildet. Genaue Versuche ergeben, dass die Froschmuskeln meist in einer Koch-

---

[1]) Koeppe, Pflügers Arch. **107**, 183 u. 187 (1905). Modifikation des geschilderten Verfahrens siehe bei Hamburger, Biochem. Zeitschr. **1**, 259 (1906); Kottmann, Arch. exp. Pathol. u. Pharmak. **54**, 356 (1906); Bönniger, Berl. Klin. Wochenschr. 1909, 161.

[2]) Hamburger, Engelmanns Arch. 1898, 317.

[3]) Nasse, Pflügers Arch. **2**, 97 (1869).

[4]) J. Loeb, Pflügers Arch. **69**, 1 (1897).

salzlösung von 0·7 % keine Gewichtsveränderung erleiden (Overton[1]); von dieser „physiologischen Kochsalzlösung" war schon einmal (S. 32) die Rede.

Es ist aber nach Overton nicht ganz gerechtfertigt, wenn man hieraus den Schluss zieht, dass der osmotische Druck einer 0·7 %igen Kochsalzlösung die Innenspannung der Muskeln repräsentiert; denn der osmotische Druck des Froschblutes, mit welchem die Muskeln auch im Gleichgewicht sind, entspricht dem Druck einer nur etwa 0·65 %igen Lösung. Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich so zu erklären, dass die zwischen den Muskelfasern befindliche Lymphflüssigkeit neben gelösten Stoffen von der Diffusibilität des Kochsalzes auch schwer diffusible Stoffe, wie z. B. Eiweisskörper, enthält, welche das Perimysium nicht oder nur schwer passieren können. Wird nun der Muskel in eine Kochsalzlösung gelegt, welche wirklich sowohl mit dem Muskelfaserinhalt als auch mit der Muskellymphe isotonisch ist, so wird Kochsalz, das in der Lösung in höherer Konzentration enthalten ist, als in der Lymphe, in diese hineindiffundieren, ohne dass die schwer diffusiblen Substanzen die so erfolgte Konzentrationszunahme durch Herausdiffundieren wieder rückgängig machen. Vielmehr wird ein Ausgleich nur durch osmotischen Eintritt von Wasser zustande gebracht. Danach beruht also die Gewichtszunahme von Muskeln in einer faktisch mit ihrem Protoplasma isotonischen Lösung auf Vermehrung des interstitiellen Gewebswassers (siehe hierzu S. 46).

Auch andere Organe sind in ähnlicher Weise untersucht worden, z. B. auch Organe von Warmblütern; doch ändert sich hier bald der normale osmotische Druck durch das Einsetzen postmortalen Zerfalls, wie es aus den Untersuchungen von Hirokawa[2]) an aus der Niere herausgeschnittenen Blöcken hervorgeht. Bei der Niere, wie wohl auch sonst oft, muss man aber noch doppelt vorsichtig sein, aus den Wägungen Rückschlüsse auf den osmotischen Druck der Zellen zu ziehen; denn durch vergleichende Messungen des osmotischen Druckes der Nierensubstanz und des Harnes zeigte Hirokawa, dass die Gewichtsänderungen der Nierenstücke in verschieden konzentrierten Lösungen dem osmotischen Druck des Harns parallel gehen, über die Innenspannung der

[1]) Overton, Pflügers Arch. **92**, 115 (1902). Nach den Untersuchungen von C. Schwarz (Biochem. Zeitschr. **37**, 34, 1911) ist es zweckmässig, osmotische Versuche an Muskeln in Gegenwart von reichlichen Mengen Sauerstoff vorzunehmen; man schaltet dadurch die störende Nebenwirkung der Wasseraufnahme durch Quellung, verursacht durch die postmortale Milchsäurebildung, aus. Siehe dazu Kap. 10 u. 15.

[2]) Hirokawa, Hofmeisters Beitr. **11**, 458 (1908). Siehe auch Sabbatani, Journ. de physiol. et de path. gén. **3**, 939 (1902).

Zellen erfährt man so also gar nichts (siehe auch Kap. 13). Hier sei auch noch erwähnt, dass Bottazzi[1]) schon vor längerer Zeit darauf aufmerksam machte, dass die Hirne von Selachiern, welche vom Meerwasser aus Gründen, die nach den früheren Erörterungen (S. 33) leicht ersichtlich sind, gut konserviert werden, in der bekannten zur Fixierung benutzten Müllerschen Lösung starke Risse bekommen, weil diese, nach dem üblichen Rezept hergestellt, für das Selachiergewebe hypotonisch ist. Daraus ergibt sich die Lehre, dass der osmotische Druck der Konservierungsflüssigkeiten zum mindesten nicht als gleichgültig angesehen werden darf; oft kommt freilich auf ihn für die Konservierung der normalen Ausmessungen viel weniger an, als auf die Durchlässigkeit der Gewebe für die im Fixierungsmittel gelösten Stoffe, bzw. auf die Veränderungen, welche die Durchlässigkeit durch das Fixierungsmittel erleidet[2]).

Endlich ist noch zu sagen, dass man die Wägemethode auch an ganzen intakten Organismen zur Feststellung ihres Innendruckes verwenden kann. So zeigten u. a. Quinton[3]) und Henri und Lalou[4]), dass Crustaceen und Echinodermen in konzentriertem Meerwasser an Gewicht verlieren (siehe auch Kap. 13), Froschlarven, die man in 0·8%ige Kochsalz- oder in 8%ige Rohrzuckerlösung bringt, schrumpfen nach Overton[5]) innerhalb 24 Stunden sichtlich so ein, dass sie in ihrer Haut förmlich wie in einem zu weiten Kleide schlottern, und ausgewachsene Frösche verhalten sich ähnlich[6]).

Neben Gewichtsänderungen hat man auch Volumänderungen bei Geweben, gerade so wie bei den freien Zellen, zur Bestimmung des Innendruckes zu messen versucht. Von Demoor[7]) ist dafür ein plethysmographisches Verfahren ausgearbeitet worden. Dabei werden Organe, wie Leber, Lunge, Niere, vorsichtig aus dem Körper herauspräpariert,

---

[1]) Bottazzi, Archives ital. de biologie **28**, 61 (1897).

[2]) Siehe hierzu: H. Stoeltzner, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **23**, 14 (1906); W. Berg, Anatom. Anzeiger **31**, 251 (1907) und: Die Fehlergrösse bei den histologischen Methoden. Berlin 1907.

[3]) Quinton, Compt. rend. de l'Acad. **131**, 952 (1900).

[4]) Henri u. Lalou, Compt. rend. de l'Acad. **137**, 721 (1903); auch Bottazzi u. Enriquez, Engelmanns Arch., Suppl. 1901, 109; Sumner, Bull. of the Bureau of Fisheries. Washington 1906. **25**, 53. Ref. Biochem. Zentralbl. **6**, 321.

[5]) Overton, Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich **44**, 88 (1899).

[6]) Durig, Pflügers Arch. **85**, 401 (1901); ferner: P. Bert, Compt. rend. de l'Acad. **97**, 133 (1883); V. Franz, Internat. Revue der ges. Hydrobiologie **2**, 557 (1909)

[7]) Demoor, Mém. publ. par l'Acad. roy. de Belgique 2. sér. 2 (1897) u. Arch. internat. de physiol **4**, 340 (1907).

in zu- und abfliessende Blutgefässe Kanülen eingebunden und dann die Organe in ein mit flüssigem Vaselin gefülltes Becken versenkt. Das Becken ist mit einem dreifach durchbohrten Deckel verschlossen; durch zwei der Bohrungen kommen die beiden Kanülen für Zu- und Abfluss von Lösungen; durch die dritte wird der flüssige Inhalt des Beckens mit einer Mareyschen Kapsel verbunden. Das Becken wird so gefüllt, dass keine Luft eingeschlossen bleibt. Nun werden durch die Zuflusskanüle nacheinander vorgewärmte Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration ins Organ eingeleitet, welche durch die Abflusskanüle wieder austreten. Der Druck der strömenden Lösungen sowie ihr Abfluss wird dabei auf konstanter Höhe gehalten. Dann schreibt die Mareysche Kapsel die Volumänderungen des Organs auf. — Die bisher mit dieser komplizierten Methode gewonnenen Ergebnisse sind nicht ermutigend; sie sind teils dadurch verschleiert, dass offenbar von Durchlässigkeitsänderungen begleitete Absterbeerscheinungen mit hineinspielen, teils dadurch, dass die Volumänderungen der Organe nicht bloss Volumänderungen der Zellen, sondern zugleich noch mehr oder weniger grosse Änderungen im Volumen der Blut-, Lymph- und Sekreträume bedeuten.

Turgeszenzdruck, Zentraldruck und Quellungsdruck bei tierischen Zellen. Es bleibt nunmehr noch, gerade so, wie früher bei Besprechung des Verhaltens der Pflanzenzellen, zu erörtern, in wie weit in den nach einer der genannten Methoden gemessenen Wert für den Innendruck ausser dem osmotischen Druck noch Quellungsdruck, Zentraldruck oder Turgeszenzdruck mit eingehen. Die letzten zwei kann man hier bei den tierischen Zellen im allgemeinen wohl ausser acht lassen. Der Zentraldruck verlangt ja nur bei ausserordentlich kleinen Zellformen Berücksichtigung. Und eine Turgeszenz wie bei den pflanzlichen Objekten existiert hier nicht wegen des Mangels elastischer Zellmembranen. Man könnte einen Ersatz derselben vielleicht in den bindegewebigen Kapseln der Organe erblicken, welche von elastischen Fasern durchzogen sind und wohl unzweifelhaft sich in einem Spannungszustand befinden, der auch den tierischen Geweben eine Turgeszenz erteilt[1]); aber wenn auch genauere Messungen dieser Turgeszenzdrucke ausstehen, so ist es doch wenig wahrscheinlich, dass sie als Korrektionsglied für den meist mehrere Atmosphären betragenden Isotoniewert wesentlich in Betracht kommen. Ebenso wenig hat eine Art negativen Zentraldruckes, welcher nach folgendem Prinzip zustande kommt, eine erhebliche Bedeutung: AB (Fig. 17) sei ein ziemlich weites Rohr, welches unten in ein Gefäss mit Wasser

[1]) Landerer, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884.

eintaucht; in dem Rohr sei eine poröse Tonplatte C verschieblich, welche zunächst bei B auf dem Niveau des Wassers ruhte, dann aber allmählich bis in die gezeichnete Lage am oberen Ende von AB gehoben wurde und dabei infolge der Adhäsion des Wassers in seiner porösen Masse und infolge der Kohäsion eine Wassersäule von der Höhe CB in die Röhre hinein mitnahm[1]). DE sei ein zweites Rohr, das unten mit einer semipermeablen Membran geschlossen und mit einer Lösung von solcher Konzentration gefüllt ist, dass deren osmotischer Druck gerade dem Druck einer Lösungssäule von derselben Höhe gleichkommt, wie sie die Wassersäule in AB hat; C und D liegen also im selben

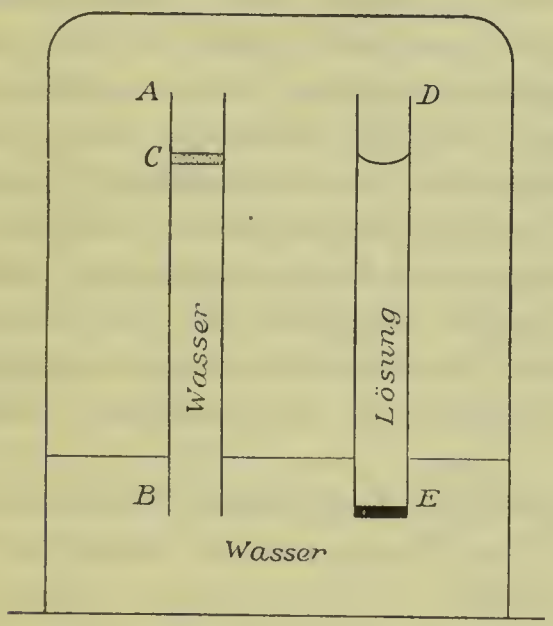


Fig. 17.

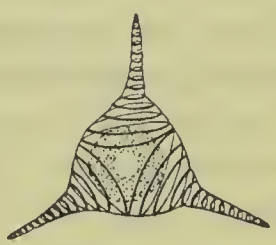


Fig. 18.

Niveau. In einem nach aussen hin geschlossenen Raum befindet sich solch ein System im Gleichgewicht; also hat das Wasser bei C den gleichen Dampfdruck, wie die Lösung bei D; Wasser und Lösung sind miteinander im Gleichgewicht. Ganz analog ist folgender Fall: ein mit einer semipermeablen Plasmahaut umkleideter Protoplasmatropfen schwebe in einer Lösung, beide haben den gleichen osmotischen Druck. Nun werden drei Spiralen aus elastischem Material mit eng nebeneinander laufenden Windungen, deren Gleichgewichtslagen eine kegelförmige Gestalt haben, an drei Stellen auf die Oberfläche des Protoplasmatropfens gelegt; wenn dessen Masse dem Material der Spirale adhäriert, so wird der ursprünglich kugelige Tropfen zu der Form der Fig. 18 ausgezogen,

[1]) Siehe dazu: Askenasy, Verhandl. d. naturhistor. mediz. Vereins zu Heidelberg 1895, und Hulett, Zeitschr. f. physik. Chemie 42, 353 (1903).

welche den bekannten Plateauschen Flüssigkeitsfiguren entspricht. Dabei kann, je nach den elastischen Eigenschaften der Spiralen, der Zug auf die Tropfenoberfläche mehr oder weniger kräftig sein, es wird durch die Plasmahaut hindurch mehr oder weniger Wasser ins Innere des Protoplasten eingesogen, und es entsteht eine osmotische Druckdifferenz zwischen aussen und innen, welche durch die elastischen Kräfte der Spiralen äquilibriert wird. Dann entspricht die allein wasserdurchlässige Plasmahaut dem Gasraum des beschriebenen Modells, welcher die im gleichen Niveau gelegenen Flüssigkeiten, Wasser und Lösung trennt. Die Fig. 18 ist nun das Bild eines Spermatozoons von einer Crustacee Dromia vulgaris, nach Koltzoff[1]), welcher eine grössere Zahl verschieden geformter Spermatozoen beschreibt, deren Gestalt jedesmal von der Auflagerung mannigfacher elastischer Gebilde abhängt (siehe auch S. 76). Ähnliche elastische Fibrillen bestimmen nach Meves[2]) auch die Form der roten Blutkörperchen und wahrscheinlich, nicht bloss durch Auflagerung, sondern auch durch Innenlagerung, die Form vieler anderer Zellen[3]). Die Formgebung durch Fasern ist also eine sehr verbreitete Erscheinung. Ihre mögliche Bedeutung für die osmotischen Eigenschaften der Zelle ist aber, wie ich schon hervorhob, jedenfalls nicht hoch zu veranschlagen; dafür sind die elastischen Kräfte der Stützfasern zu unbedeutend.

Von den am Innendruck beteiligten Komponenten bleibt nun neben dem osmotischen nur noch der Quellungsdruck zu besprechen übrig. Wir sahen, dass er von vornherein nur bei denjenigen Pflanzenzellen vernachlässigt werden darf, bei denen der Protoplast als dünner Wandbelag neben dem grossen zentralen Zellsaftraum praktisch verschwindet (S. 74), dass aber bei allen unvakuolisierten Zellen mit ihm zu rechnen ist. Zu diesen gehören nun auch im allgemeinen die tierischen Zellen, ein grösserer oder geringerer Teil des äusseren osmotischen Druckes kann also bei ihnen von innen her durch Quellungsdruck kompensiert sein. Setzt man dies voraus, so liesse es sich erklären, warum verschiedene Zellsorten, wie Blutkörperchen und Muskeln, ihr Volumen bei weitem nicht umgekehrt proportional dem osmotischen Druck ihres Mediums ändern, wie es der Fall sein müsste, wenn das Protoplasma mit einer wässerigen Lösung zu identifizieren wäre, die von einer semipermeablen

---

[1]) Koltzoff, Biolog. Zentralbl. 23, 680 (1903); ferner Archiv f. Zellforschung 2, 1 (1908).

[2]) Meves, Anatom. Anzeiger 24, 465 (1904) n. 27, 177 (1905). Verhandl. der anatom. Ges. 1904, 37.

[3]) Siehe darüber: Gurwitsch, Morphologie und Biologie der Zelle 1904, 21ff.

Hülle umschlossen ist, sondern warum die Volumänderungen viel geringfügiger sind[1]). Man kann sich auch leicht davon überzeugen, dass sich mit quellbaren, kolloiden Substanzen künstlich Systeme von auffallend hoher osmotischer Kraft verwirklichen lassen; Overton[2]) macht z. B. die Angabe, dass, wenn Serum vom Rind mit 0·9 % Kochsalz isotonisch ist, 4fach konzentriertes Serum mit 5 %, ungefähr 6fach konzentriertes Serum mit ungefähr 10 % Kochsalz isotonisch ist (siehe auch S. 26). Die Erscheinung der Disproportionalität zwischen osmotischer Drucksteigerung und Volumverringerung liesse freilich zunächst auch noch die Deutung zu, dass die Zellen nur zum Teil aus einer Lösung, zum anderen Teil aber aus einer festen Gerüstsubstanz bestehen, welche sich an den osmotischen Volumänderungen überhaupt nicht beteiligen kann, und dass davon die Disproportionalität zwischen Druck und Volumen herrührt (Hamburger). Die genaue Messung der Wasseraufnahme in hypotonischen, der Wasserabgabe in hypertonischen Lösungen führt aber bei den Blutkörperchen von Säugern zu dem Resultat, dass nur etwa 40 bis 50 % ihres Volumens aus einer wässerigen Lösung bestehen können (Hamburger), während die chemische Analyse einen Wassergehalt von etwa 60 % ergibt[3]). Danach müsste man also doch einen Teil des Wassers als Quellungswasser auffassen, welches für die osmotischen Ausgleiche nicht disponibel ist; ähnlich scheinen die Verhältnisse auch beim Froschmuskel zu liegen[4]).

Drittes Kapitel.

Die Ionentheorie.

Die isotonischen Koeffizienten. Isotonische Lösungen enthalten die gelösten Stoffe im Verhältnis ihrer Molekulargewichte. Dieser Satz konnte in einer grossen Zahl von Fällen durch plasmolytische Experimente veri-

[1]) Hamburger, Engelmanns Arch. 1899, 317 und 1898, Suppl. 465; Koeppe, ebenda 1899, 504 und 1900, 308; Hamburger, Osmot. Druck u. Ionenlehre, Bd. I, 1902; Overton, Pflügers Arch. 92, 115 (1902); Buglia, Arch. internat. de physiol. 8, 273 (1909).

[2]) Overton, Nagels Handbuch der Physiol. II, 838 (1906).

[3]) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie 25, 106 (1898), von Hamburger zitiert.

[4]) Overton, l. c. Siehe ferner die Versuche von Jensen, durch Analyse der Abkühlungskurven des Muskels das Verhältnis von freiem und gebundenem Wasser zu bestimmen [Jensen u. H. W. Fischer, Zeitschr. f. allgem. Physiologie 11, 23 (1910); Jensen, ebenda 14, 320 (1913)].

fiziert werden. Aber es gibt eine ganze Klasse von Stoffen, die sich dem Gesetz nicht fügen, fast alle Salze weichen in ihrem Verhalten ab. Bestimmt man ihr Molekulargewicht mit Hilfe der plasmolytischen Methode, so findet man meist einen viel zu kleinen Wert, oder, was dasselbe besagt, die plasmolytischen Grenzkonzentrationen sind viel niedriger, als man erwarten sollte, oder endlich: der osmotische Druck der Salzlösungen ist über Erwarten hoch. Auf dies Verhalten der Salze machte zuerst de Vries[1]) aufmerksam, und er nannte diejenige Zahl, mit der man die gefundene abnorme plasmolytische Grenzkonzentration oder das daraus berechnete zu kleine Molekulargewicht multiplizieren muss, um den theoretisch zu erwartenden Wert für die Konzentration und das aus sonstigen Messungen bekannte und feststehende Molekulargewicht zu erhalten, den „isotonischen Koeffizienten". Dieser ist also die Zahl, die den Grad der Abweichung von der Norm ausdrückt. Aus einigen der de Vriesschen Versuche ergibt sich die folgende Tabelle, in welcher die theoretischen Werte für die Grenzkonzentration und das Molekulargewicht ebenso berechnet sind, wie früher für die osmotisch normalen Verbindungen (S. 61).

	Mol.-Gew.	beob. Grenzkonzentr.	berechn. Grenzkonzentration	berechn. Molekulargewicht	Isoton. Koeffiz.
Rohrzucker	342	6 %			
NaCl	58·5	0·65	$\frac{6 \cdot 58{\cdot}5}{342} = 1{\cdot}03$ %	$\frac{0{\cdot}65 \cdot 342}{6} = 37{\cdot}0$	ca. 1·5
KNO_3	101	1·2	$\frac{6 \cdot 101}{342} = 1{\cdot}77$	$\frac{1{\cdot}2 \cdot 342}{6} = 68{\cdot}4$	ca. 1·5
K_2SO_4	174	1·43	$\frac{6 \cdot 174}{342} = 3{\cdot}05$	$\frac{1{\cdot}43 \cdot 342}{6} = 81{\cdot}5$	ca. 2·0

Die isotonischen Koeffizienten sind also nicht für alle Salze gleich gross.

Es handelt sich dabei nun nicht um Anomalien, welche für die Beziehung zwischen Salzen und lebenden Zellen charakteristisch sind, sondern um Anomalien, welche die gelösten Salze aufweisen, wie man auch immer ihren Zustand in Lösung untersucht. Bestimmt man den osmotischen Druck nicht durch Plasmolyse, sondern durch Untersuchung der Dampfdruckerniedrigung, der Siedepunktserhöhung, der Gefrierpunktserniedrigung oder direkt mit der Pfefferschen Zelle, immer ist der Druckwert abnorm hoch. Nehmen wir ein Beispiel, das für die Physiologie Bedeutung hat! Der osmotische Druck des Säugetierblutes

[1]) de Vries, Pringsheims Jahrbürcher **14**, 427 (1884).

beträgt bei 0° etwa 7 Atmosphären; isotonisch mit dem Blut ist eine 1%ige Kochsalzlösung (siehe S. 26 u. 32), die bei $-0{\cdot}57°$ gefriert. Die molekulare Konzentration der 1%igen Lösung ist $10 : 58{\cdot}5 = 0{\cdot}17$; 0·17 Mole eines normalen Stoffes entwickeln $0{\cdot}17 . 22{\cdot}4 = 3{\cdot}8$ Atmosphären, nicht 7, wie das anormale Kochsalz, und erniedrigen den Gefrierpunkt nur um $0{\cdot}17 . 1{\cdot}85 = 0{\cdot}31°$ und nicht um 0·57°. In diesem Falle verhält sich also das Kochsalz so, als ob ihm nur ein Molekulargewicht von $\frac{22{\cdot}4 . 10}{7} = 32$ zukäme. Man muss also das berechnete Molekulargewicht $M_{\text{ber.}}$ hier wie vorher bei der Plasmolyse oder in anderen Fällen bei Messungen der Dampfdruckerniedrigung, der Siedepunktserhöhung oder der Gefrierpunktserniedrigung mit einem Faktor i multiplizieren, um das wirkliche Molekulargewicht M zu finden, also:

$$i . M_{\text{ber.}} = M,$$

i entspricht dem de Vriesschen isotonischen Koeffizienten und heisst ganz allgemein wohl auch der van't Hoffsche Faktor.

Die abnorme Dampfdichte. Dies Verhalten der gelösten Salze erinnert lebhaft an das Verhalten der Gase mit abnormer Dampfdichte. Der Dampf von Ammoniumchlorid, von carbaminsaurem Ammonium, von Phosphorpentachlorid, von Stickstoffdioxyd hat eine geringere Dichte, als man erwarten sollte, die Stoffe verhalten sich also im Dampfzustand so, als ob ihr Molekulargewicht kleiner geworden wäre, auch für sie gilt: $i . M_{\text{ber.}} = M$.

Hier bei diesen Körpern lässt sich nun das abnorme Verhalten wirklich auf eine Verkleinerung des Molekulargewichts durch die Verdampfung zurückführen. Zum Beispiel ist im Dampf von reinem Ammoniumchlorid Ammoniak und Chlorwasserstoff enthalten; man kann die Spaltprodukte dadurch trennen, dass man den Dampf durch ein enges Rohr ausströmen lässt; denn die Effusionsgeschwindigkeit des Ammoniaks ist wegen seines geringeren Molekulargewichts grösser als die des höher molekularen Chlorwasserstoffs, es kommt also zu einer Trennung der Spaltungsprodukte. Der Dampf von PCl_5 ist grünlich gefärbt, weil in ihm als Zersetzungsprodukt neben PCl_3 freies grünliches Chlor, Cl_2, enthalten ist. Und der Dampf von dem an sich farblosen N_2O_4 ist braun durch den Zerfall in das braune NO_2.

Dissoziation und Dissoziationsgrad bei Gasen und Lösungen. Je höher man den Dampf eines der genannten Stoffe erwärmt, umso abnormer wird die Dampfdichte, offenbar weil immer mehr Moleküle sich spalten, und immer mehr die neu entstandenen Produkte mit kleinerem

Molekulargewicht überwiegen. Je höher die Temperatur, umso deutlicher daher die Grünlichfärbung des Phosphorpentachloriddampfes, und umso dunkler braun der Dampf des Stickstoffdioxydes. Steigert man die Temperatur immer weiter, so gelangt man zu einem Maximum der „Dissoziation", wie St. Claire Deville den Vorgang genannt hat, d. h. zu einem Minimum der Dichte und des Molekulargewichtes, ein Stadium, das dann erreicht sein muss, wenn sämtliche Moleküle dissoziiert sind. Die Dichte des Chlorammoniums ist dann nur halb so gross, als sie sein sollte, weil die Zahl der Moleküle sich verdoppelt hat, die Dichte des carbaminsauren Ammoniums nur ein Drittel, weil das Salz zerfällt nach der Formel:

$$NH_2COONH_4 = NH_3 + NH_3 + CO_2.$$

i hat also in dem einen Fall den maximalen Wert von 2, im anderen den von 3 angenommen. Bevor dieses äusserste Stadium erreicht ist, bestehen ungespaltene Moleküle und Dissoziationsprodukte nebeneinander, je nach der Temperatur in verschiedenen Mengenverhältnissen. Bezeichnet man mit α den sogenannten Dissoziationsgrad, d. h. den Bruchteil eines Moles Dampf, der gespalten ist, und mit n die Anzahl von Spaltungsprodukten, die aus jedem Molekül entstehen, so vermehrt sich durch die Dissoziation die Zahl der Teilchen in dem einen Mol Dampf im Verhältnis von 1 auf $n\alpha + (1 - \alpha)$; es wird also:

$$i = n\alpha + (1 - \alpha)$$

oder:

$$i = 1 + (n - 1)\,\alpha.$$

Der Dissoziationsgrad ist danach:

$$\alpha = \frac{i - 1}{n - 1}.$$

Ist i in dem genannten extremen Fall beim Ammoniumchlorid gleich 2 geworden, so ist $\alpha = \frac{2 - 1}{2 - 1} = 1$, also sind sämtliche Moleküle des Moles gespalten.

Was sich durch Erhöhung der Temperatur erreichen lässt, eine Zunahme der Dissoziation, das leistet meist ebenso eine Verdünnung des Dampfes. Und darin stimmt das Verhalten der Stoffe mit abnormer Dampfdichte mit dem der Salze überein. Auch bei ihnen steigt i mit der Verdünnung zu einem Maximum an. Drückt man i durch das Verhältnis $\frac{\Delta_{\text{beob.}}}{\Delta_{\text{ber.}}}$ aus, was ja dem Verhältnis $\frac{M}{M_{\text{ber.}}}$

vollkommen analog ist, so findet man für Kochsalzlösungen z. B. folgendes[1]):

Molengehalt	$\Delta_{beob.}$	$\Delta_{ber.}$	i
0·20	0·68779	0·3700	1·86
0·10	0·34835	0·1850	1·88
0·09	0·31448	0·1665	1·89
0·07	0·24571	0·1295	1·90
0·05	0·17653	0·0425	1·91
0·03	0·10680	0·0555	1·92
0·02	0·07193	0·0370	1·94
0·01	0·03674	0·0185	1·99

In ganz verdünnten Kochsalzlösungen wird schliesslich $i = 2$, wie beim Ammoniumchloriddampf. Diese Analogie nun begründet die Hypothese, auch eine Spaltung der Salze anzunehmen. Für $\alpha = 1$ und $i = 2$ wird n auch gleich 2; $NaCl$ würde also in zwei Bestandteile zerfallen. Es fragt sich, in was für welche.

Um eine Dissoziation nach der Gleichung:

$$NaCl + HOH = NaOH + HCl,$$

also um eine „hydrolytische Spaltung“ kann sich's nicht handeln, weil HCl und $NaOH$ nicht nebeneinander bestehen können, im Gegenteil sich ausserordentlich schnell und unter Wärmeentwicklung miteinander zu Kochsalz vereinigen. Es kann sich also nur um eine Dissoziation in Na und Cl handeln, und doch können die Dissoziationsprodukte nicht Natrium und Chlor von der gewöhnlichen Art sein. Denn Chlor ist ein deutlich riechendes, leicht austreibbares Gas, Natrium ein mit Wasser heftig reagierendes Metall; Chlorgas besteht ausserdem aus Molekülen Cl_2, während wir hier bei der Dissoziation in Lösung nach dem ganzen physikalischen Verhalten mit einzelnen Chloratomen Cl rechnen müssen. Die Dissoziationsprodukte des Kochsalzes und überhaupt der Salze sind also Stoffe ganz eigener Art. Ihre Anwesenheit ist aus später zu erörternden Gründen nicht ohne weiteres nachweisbar; nur das Verhalten der Lösungen, das vielfach der Art ist, dass es sich allein aus dem Vorhandensein verschiedener Stoffe trotz der ursprünglichen Auflösung nur einer einzigen reinen Verbindung erklären lässt, deutet auf die faktische Existenz der Dissoziation hin.

Die additiven Eigenschaften der Salzlösungen als Merkmale der Dissoziation. Einige Beispiele sollen das veranschaulichen: Mit den Lösungen verschiedener Baryumsalze, mit dem Chlorid, dem Nitrat, dem Hydroxyd oder sonst irgend einem lässt sich bekanntlich gleich gut Schwefelsäure durch die Bildung von Baryumsulfat nachweisen; das Baryum wirkt demnach in den Lösungen so, als ob es

[1]) Nach Loomis, Wied. Ann. 51, 500 (1894).

allein für sich vorhanden wäre, gar nicht gebunden an irgend einen Säurerest. Oder fügt man zu 20 ccm der tief violettblauen Lösung von 60 g kristallisiertem Kobaltchlorid in 100 ccm Alkohol 100 ccm Wasser hinzu, so geht die blaue Farbe in Rosa über; genau die gleiche Nuance Rosa von der gleichen Intensität entsteht, wenn man 20 ccm der purpurroten Lösung von 73 g Kobaltnitrat in 100 ccm Alkohol auch mit 100 ccm Wasser versetzt. Das liegt daran, dass in den beiden wässerig-alkoholischen Lösungen nachweislich gleich viel dissoziiertes Kobalt enthalten ist, das vorher sozusagen latent war, und nun die rosa Farbe bedingt, während es vorher in den rein alkoholischen Lösungen in den undissoziierten Molekülen gebunden war, welche einerseits die blaue, andererseits die purpurne Farbe bedingen (Noyes und Blanchard)[1]). Die Säurekomponente der Kobaltsalze spielt hier bei der Färbung der wässerigen Lösungen keine Rolle. Umgekehrt ist in anderen Fällen gerade der saure Anteil von Bedeutung; wenn z. B. alle anorganischen Chloride, mag es nun *KCl*, NH_4Cl oder $CaCl_2$ oder sonst eines sein, mit Silbernitrat eine Fällung geben, so deutet das auf das unabhängige Vorhandensein des Chlorbestandteiles hin. Für die Sonderexistenz von Dissoziationsprodukten spricht es auch, wenn die Differenz der spezifischen Gewichte einer verdünnten und darum so gut wie vollständig dissoziierten Chlorkalium- und einer äquimolekularen Chlornatriumlösung ebenso gross ist, wie die von Bromkalium- und Bromnatrium- oder Jodkalium- und Jodnatriumlösungen von gleichem Molengehalt, während dies im entsprechenden Fall unvollständig dissoziierter Salze nicht zutrifft (J. Traube)[2]). Endlich kann uns auch ein Beispiel von der Reaktionsweise der Organismen an dieser Stelle dienen: die verschiedenen Bromide, die verschiedenen Strychnin- oder Chininsalze haben alle die gleiche arzneiliche oder toxische Wirkung; es ist also belanglos oder nahezu belanglos, ob man *KBr* oder *NaBr*, salpetersaures oder salzsaures Strychnin einführt; nur auf die Brom- oder Strychninkomponente kommt es an; sie wirken, als wären sie allein für sich vorhanden.

Aus alledem geht also mit Deutlichkeit hervor, dass sich die Eigenschaften einer Salzlösung „additiv“ (Ostwald) zusammensetzen; dass die Lösung sich verhält wie ein „binäres Gemisch“, wie eine Lösung von zwei verschiedenen Stoffen, vorausgesetzt, dass die Dissoziation in zwei Komponenten erfolgt.

Dissoziation von Säuren und Laugen. Wie die Salze äussern sich auch die Säuren und die Laugen. Auch ihre Lösungen geben abnorme osmotische Drucke, abnorme Gefrierpunktserniedrigungen, abnorme Siedepunkte, auch sie besitzen additive Eigenschaften. Die Säuren wirken nur deshalb in vielfacher Hinsicht gleichmässig, weil sie, die Wasserstoffverbindungen, alle das Dissoziationsprodukt *H* bilden, geradeso wie allen Chloriden das Produkt *Cl* gemeinsam ist; und die Laugen gehören in eine Gruppe zusammen, weil ihre Reaktionen von dem Radikal *OH* als Dissoziationsprodukt abhängen, das trotz seiner Komplexität, seiner Zusammensetzung aus zwei Atomen, ebenso für sich

[1]) Noyes u. Blanchard, Journ. Americ. Chemic. Soc. **22**, 726 (1900).
[2]) J. Traube, Zeitschr, f. anorg. Chemie **3**, 11 (1893).

bestehen muss, wie *H* oder *Br* oder *Ba*. Es existieren als Spaltprodukte also nicht bloss einzelne Atome, sondern auch Atomkomplexe, eben wie das Hydroxyl oder wie das SO_4 der Sulfate, das allgemein, unabhängig von seinem zugehörigen Metall, mit Baryumnitrat reagiert, oder wie NH_4 oder wie das Chininradikal.

Dissoziation und Leitfähigkeit. Salze, Säuren und Laugen, die Stoffe, die sich osmotisch abnorm verhalten, und ganz allein sie sind nun noch durch ein gemeinsames Merkmal ausgezeichnet. In Wasser gelöst, leiten sie den elektrischen Strom, indem sie selbst zersetzt werden; sie sind Elektrolyte oder Leiter zweiter Klasse (Faraday). Die Zersetzungsprodukte scheiden sich dabei je nach ihrer chemischen Natur an der positiven oder an der negativen Elektrode, an der Anode oder an der Kathode, aus und heissen deshalb seit Faraday „Anionen" und „Kationen" und mit einem gemeinsamen Namen „Ionen". Ohne dass sie zur Ausscheidung gelangen, ist kein Stromdurchgang durch einen Elektrolyten möglich.

Wie die Leiter erster Klasse, so setzen auch die zweiter Klasse dem elektrischen Strome einen Widerstand entgegen, der hier vor allem von der Konzentration des Elektrolyten abhängig ist; im allgemeinen ist der Widerstand eines bestimmten Lösungsvolumens umso geringer, sein reziproker Wert, die Leitfähigkeit, umso grösser, je konzentrierter die Lösung ist. Die Messungen dieser Leitfähigkeit haben, wie sich sogleich zeigen wird, für das Verständnis des physikochemischen Verhaltens der Elektrolyte eine eminente Bedeutung. Wir müssen uns deshalb mit der Methode der Messung kurz befassen.

Den Widerstand einer Elektrolytlösung kann man wie den einer metallischen Leitung nach dem Prinzip der Wheatstoneschen Brücke bestimmen. Nur eine Modifikation der gewöhnlichen Anordnung ist notwendig; man kann keinen konstanten Strom durch die Verzweigungen treiben (Fig. 19), weil durch ihn der Elektrolyt (*E*) zersetzt und dadurch Polarisation der Elektroden erzeugt würde, sondern man benutzt statt dessen den indifferenten Wechselstrom, den ein Induktorium (*J*) (Fig. 20) liefert. (Methode von Kohlrausch.) Dann kann man aber als Nullinstrument in der Brücke kein Galvanometer (*G*) brauchen, weil dieses auf einen Wechselstrom wegen der Trägheit des Magneten nicht zu reagieren vermag, sondern man schaltet statt seiner ein Telephon (*T*) ein, welches schweigt, wenn durch die Brücke kein Strom fliesst, wenn also durch Verschiebung des Kontakts *c* auf dem Rheochorddraht *r* das Verhältnis der durch den Brückendraht abgeteilten vier Widerstände durch die Gleichung $W_1 : W_2 = W_3 : W_4$ definiert ist [1]).

[1]) Noch zweckmässiger ist es, in der Messanordnung die Stellungen von Telephon und Induktorium miteinander zu vertauschen. Siehe hierüber, sowie über die folgenden Bemerkungen zur Methodik genauere Angaben bei Ostwald-Luther, Physikochemische Messungen, 3. Aufl., Leipzig 1910, sowie bei Asher in Tigerstedts Handbuch der physiologischen Methodik 1908.

Das Gefäss, das den Elektrolyten samt den Stromzuführungen enthält, das sogenannte „Widerstandsgefäss“, taucht man in einen Thermostaten; denn die

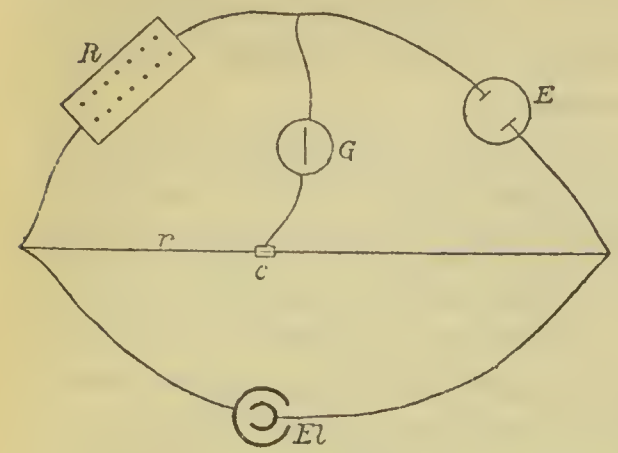


Fig. 19.

R = Rheostat El = Element.

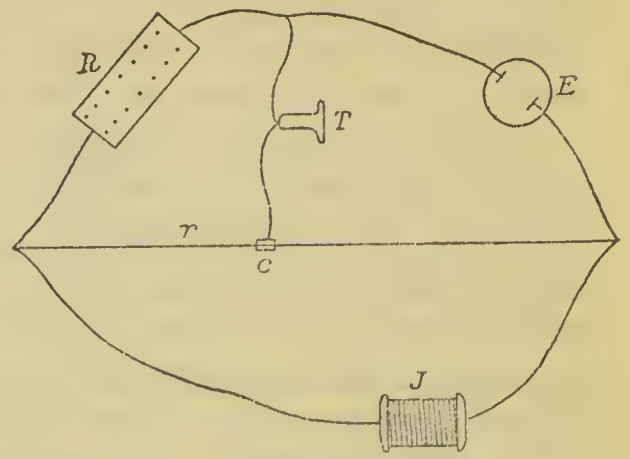


Fig. 20.

Temperatur muss für alle vergleichenden Messungen die gleiche sein, da der Temperaturkoeffizient der Leitfähigkeit sehr gross ist; er beträgt für 1° Temperatursteigerung im Mittel etwa 2·5%. Die Form des Gefässes (nach Arrhenius) stellt Fig. 21 dar. Die im Querschnitt gezeichneten Elektroden (e) bestehen aus Blechen von platiniertem Platin, d. h. von Platin, auf dem durch Elektrolyse fein verteiltes Platinschwarz abgeschieden worden ist. Die Bleche sind durch Platindrähte mit Glasröhren verbunden, welche mit Quecksilber (q) gefüllt sind. In das Quecksilber tauchen die Leitungsdrähte ein.

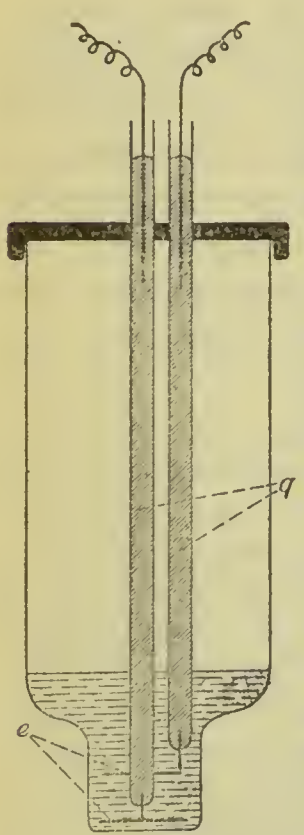


Fig. 21.

Der Widerstand des Elektrolyten im Widerstandsgefäss sei nun W_4. Sind dann W_1, W_2 und W_3 die Widerstände des Rheostaten und der durch den Kontakt c abgeteilten Strecken des Rheochorddrahtes, so ist W_4, also auch sein reziproker Wert, die Leitfähigkeit des eingeschalteten Elektrolyten, bekannt. Man misst allgemein die Widerstände in Ohm.

Bringt man nun nacheinander verschieden verdünnte Lösungen eines und desselben Elektrolyten zwischen die Elektroden, so erhält man eine Reihe von Leitfähigkeitswerten, die, nach steigenden Konzentrationen geordnet, gleichfalls ansteigen, wie das ja schon gesagt wurde. Man bezeichnet diese Werte als „spezifische Leitfähigkeiten“, falls die Elektroden des Widerstandsgefässes 1 cm voneinander entfernt sind und je 1 qcm Querschnitt haben. „Molekulare Leitfähigkeiten“ nennt man dann die Quotienten aus den spezifischen Leitfähigkeiten und den zugehörigen Molengehalten des zwischen den Elektroden befindlichen Kubikzentimeters. Von der Bedeutung dieser Werte kann man sich nach Ostwald folgendermassen eine anschauliche

Vorstellung machen: man stelle sich ein Widerstandsgefäss vor, dessen Elektroden in 1 cm Abstand voneinander stehen und so gross sind, dass von der Lösung, deren molekulare Leitfähigkeit man bestimmen will, gerade dasjenige Quantum zwischen ihnen Platz hat, in dem ein ganzes Mol enthalten ist. Die Leitfähigkeit dieses Quantums ist alsdann die molekulare.

Es zeigt sich nun, dass, wenn man die molekularen Leitfähigkeiten bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt, die gefundenen Werte im allgemeinen umso grösser sind, je kleiner die Konzentrationen. Daraus geht hervor, dass eine und dieselbe Elektrolytmenge den Strom umso besser leitet, auf je mehr Lösungsmittel Wasser sie verteilt ist (Kohlrausch). Die folgende Tabelle[1]) gibt dafür einige Beispiele; in ihr sind die molekularen Leitfähigkeiten mit μ bezeichnet, und jeder μ-Wert ist mit einem Index versehen, welcher angibt, in wieviel Litern 1 Mol der betreffenden gelösten Substanz enthalten ist. Die Messungen sind bei 18° angestellt.

μ_v	*KCl*	*NaCl*	*LiCl*	
μ_1	98·2	74·4	63·2	19·7
μ_{10}	111·9	92·5	82·9	10·7
μ_{100}	122·5	102·8	93·6	4·9
μ_{1000}	127·6	107·8	98·5	
μ_{2000}	128·3	108·5	99·3	
μ_{5000}	129·1	109·2	100·2	2·2
μ_{10000}	129·5	109·7	100·7	

Theorie der elektrolytischen Dissoziation. Aus der Tabelle lässt sich ablesen, dass der Wert der molekularen Leitfähigkeit einem Maximum zustrebt, das bei Verdünnungen von 5—10000 Litern schon annähernd, bei unendlicher Verdünnung im Werte für μ_∞ vollständig erreicht wird; dieses Hinstreben auf ein Maximum zeigt sich am deutlichsten, wenn man das Abnehmen der Leitfähigkeitsdifferenzen bei gleichmässig fortschreitender Verdünnung beachtet, wie es in der letzten Kolumne der Tabelle für die Leitfähigkeitswerte beim Lithiumchlorid angegeben ist. Zur Erklärung dieses Verhaltens stellte Arrhenius die Hypothese auf, dass nur ein bestimmter, mit dem Grad der Verdünnung zunehmender, „aktiver" Anteil eines Elektrolyten sich an der Stromleitung beteiligt, dass bei unendlicher Verdünnung aber die ganze Masse aktiv geworden ist, und darum die Elektrizität dann am besten den Elektrolyten passieren kann. Die Aktivierung sollte durch Spaltung der gelösten Moleküle zustande kommen, aber ohne die Kraft des elek-

[1]) Nach W. Ostwald, Grundriss d. allgem. Chemie 1899, 385.

trischen Stroms, vielmehr durch eine schon vorausgehende, von selbst erfolgende Umwandlung der Stoffe bei ihrer Auflösung. Die Spaltungsprodukte seien die Leiter des elektrischen Stromes, die Ionen von Faraday. Diese Hypothese von dem Zerfall der Moleküle von scheinbar äusserst stabilen Verbindungen in Produkte, die nie ein Chemiker bis dahin in Händen gehabt hatte, und deren Existenz darum anfangs nur ganz wenigen einleuchtete, stützte kurze Zeit später Arrhenius[1]) selbst, indem er ihr als weitere Basis die eben von van't Hoff veröffentlichte Theorie der Lösungen gab, der sich gerade das Verhalten der Elektrolyte, der Salze, Säuren und Laugen bis dahin nicht hatte einfügen wollen; gerade die Abweichungen in deren Verhalten, welche in dem bis dahin rätselhaften van't Hoffschen Faktor ihren zahlenmässigen Ausdruck gefunden hatten, klärte mit einem Male Arrhenius' Hypothese von der „elektrolytischen Dissoziation" auf, und damit erweiterte sich das Anwendungsgebiet von van't Hoffs Gesetzen ins Ungemessene.

Schon in den vorausgehenden Seiten habe ich gezeigt, wie sich das abnorme osmotische Verhalten der Salze, Säuren und Laugen durch die Voraussetzung einer Dissoziation erklären lässt; Arrhenius bewies, dass die Dissoziationsprodukte mit den Leitern der Elektrizität, mit den Ionen, identisch sind, dass „freie" Ionen präformiert, unabhängig von dem Durchgang eines Stromes, in einer Elektrolytlösung existieren. Sein Beweis war der folgende: Aus dem van't Hoffschen Faktor i, der für eine Elektrolytlösung von der Verdünnung v Liter durch das Verhältnis von $\frac{\Delta_{\text{beob.}}}{\Delta_{\text{ber.}}}$ oder von $\frac{P_{\text{beob.}}}{P_{\text{ber.}}}$ ($P =$ osmotischer Druck) gegeben ist, lässt sich der Dissoziationsgrad α berechnen:

$$\alpha = \frac{i-1}{n-1}.$$

Ist ferner bei der Verdünnung von v Litern der Bruchteil α_1 eines Mols aktiviert, also „elektrolytisch dissoziiert", in Ionen gespalten, bei der Verdünnung $v = \infty$ aber das ganze Mol, so müssen die Gleichungen gelten:

$$\mu_v = \alpha_1 \cdot \mu_\infty$$

und:

$$\alpha_1 = \frac{\mu_v}{\mu_\infty}.$$

Ist nun der aktivierte Anteil des gelösten Stoffes derselbe wie sein

[1]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 631 (1887).

dissoziierter Anteil, dann ist $\alpha = \alpha_1$. Es müssen dann also zwei völlig voneinander unabhängige Wege existieren, um α oder, was auf dasselbe hinauskommt, i zu berechnen. Führen beide Wege zu dem gleichen Endresultat, dann ist die Voraussetzung der Identität von Dissoziationsprodukten und Ionen zur Tatsache geworden.

Die folgende Tabelle[1]) enthält für eine Reihe von Lösungen je drei Werte von i; der erste ist als isotonischer Koeffizient durch Plasmolyseversuche gewonnen, der zweite aus dem Verhältnis $\frac{\Delta_{beob.}}{\Delta_{ber.}}$ und der dritte aus der Gleichung:

$$i = 1 + (n-1)\,\alpha = 1 + (n-1)\,\frac{\mu_v}{\mu_\infty}.$$

	n	c	i_I	i_{II}	i_{III}
Rohrzucker	0	0·3	1·00	1·08	1·00
KCl	2	0·14	1·81	1·93	1·86
$Mg(SO_4)$	2	0·38	1·25	1·20	1·35
$LiCl$	2	0·13	1·92	1·94	1·84
$Ca(NO_3)_2$	3	0·18	2·48	2·47	2·46
$K_4(FeCy_6)$	5	0·356	3·09	—	3·07

In der Tabelle bedeutet n die Zahl der Dissoziationsprodukte eines Moleküls (K_4FeCy_6 spaltet sich z. B. in 4 K und 1 $FeCy_6$), c die molekulare Konzentration, aus der v zu berechnen ist.

Wie man sieht, stimmen die Werte, der Voraussetzung entsprechend, überein. Bei der Auflösung in Wasser dissoziieren also die Elektrolytmoleküle in die Ionen, die unabhängig von der Zuleitung eines elektrischen Stromes frei existieren. Sie entstehen relativ um so reichlicher, je verdünnter die Lösung ist. Aus ihrer Anwesenheit erklärt sich das abnorme osmotische Verhalten der Elektrolytlösungen.

Die Ionen als Elektrizitätsträger; Elektrolyse. Wenn das so ist, wenn die Ionen frei in der Lösung enthalten sind, ganz so wie irgendwelche anderen gelösten Stoffe, warum hat man sie dann nicht längst isoliert wie diese? Die Reindarstellung der Ionen sollte doch der einfachste Weg sein, sie nachzuweisen. Dies ist nun aber fast unmöglich[2]) wegen derjenigen Eigenschaft, welche die Ionen einerseits, trotz aller Ähnlichkeit, von den Atomen und als Atome fungierenden Radikalen unterscheidet, und welche sie andererseits eben zu Ionen, zu Leitern der Elektrizität macht. Diese Eigenschaft ist die Ladung mit Elek-

[1]) Nach Nernst, Theoretische Chemie 7. Aufl. 1913, 389.

[2]) Siehe dazu: Ostwald u. Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 3, 120 (1889).

trizität, die den Ionen anhaftet, bevor sie noch in ihrer Lösung mit einer der gewöhnlichen Elektrizitätsquellen in Berührung gekommen sind. Eine ganze Anzahl von Tatsachen spricht für die Existenz dieser Ladung. Hier sei zunächst nur eine Erscheinung erwähnt, die sich am besten durch ihre Annahme erklären lässt.

Leitet man durch eine Kette von der Zusammensetzung $Zn \mid ZnSO_4 \mid Zn$ einen Strom, so löst sich an der einen Elektrode Zink auf und scheidet sich an der anderen ab. Nach den älteren Anschauungen spaltet der elektrische Strom das Zinksulfat in einen positiven und einen negativen Anteil, an der Kathode scheidet sich das positive Zink ab, das negative SO_4 wandert zur Anode und löst dort Zink auf. Aber man muss erstens in Betracht ziehen, dass schon so minimale elektromotorische Kräfte ausreichen, um die Elektrolyse in Gang zu bringen, dass deren Fähigkeit zur Spaltung des Salzes zweifelhaft ist; man muss zweitens bedenken, dass der osmotische Druck der Lösung während des Stromdurchganges keine Änderung erfährt, die auf die Spaltung hindeutete; drittens — und das ist die Hauptsache — beginnt die Elektrolyse sofort, es scheidet sich sofort Zink ab, und löst sich sofort Zink auf. Wäre die frühere Ansicht richtig, so müsste das an der Kathode durch Spaltung entstandene SO_4 momentan die Strecke bis zur Anode durchwandern; tatsächlich ist die Fortbewegung der Anionen aber recht langsam, wie man am besten sehen kann, wenn man Elektrolyte elektrolysiert, welche gefärbte Anionen geben. Wenn man z. B. durch eine Ferrozyankaliumlösung, über die eine Kochsalzlösung geschichtet sein mag, von oben nach unten einen Strom hindurchschickt, so bewegen sich die gelben $FeCy_6$-Ionen nur sehr langsam nach oben zur Anode. Analog kann man die langsame Bewegung der Kationen etwa mit der Lösung irgendeines Kupfersalzes demonstrieren, die blau gefärbt ist durch die Cu-Ionen und von der Kathode anfangs getrennt sein mag durch irgendeine farblose Elektrolytlösung. Wenn also die Elektrolyse augenblicklich beginnt, so müssen auch von vornherein Kationen an der Kathode, Anionen an der Anode vorhanden sein, die Kationen von vornherein bereit, positive Elektrizität abzugeben, also positiv geladen, die Anionen negativ geladen. Nach dieser Vorstellung gestaltet sich der Prozess der Elektrolyse von Zinksulfat folgendermassen:

Werden von einer Batterie aus zwei Zinkelektroden positiv und negativ geladen und in Zinksulfatlösung eingetaucht, so werden von der negativ geladenen Elektrode positiv geladene Zn-Ionen angezogen, sie geben ihre positive Ladung ab, so dass die Negativität der Elektrode vermindert wird, und neue Mengen negativer Elektrizität von der Batterie aus zufliessen können, und die nun entladenen Zinkatome werden zu gewöhnlichem, metallischem Zink; die negativ geladenen SO_4-Ionen werden abgestossen. Umgekehrt an der positiven Elektrode; da werden die negativen SO_4-Ionen angezogen, entladen sich und lösen Zink auf, die positiven Zn-Ionen werden abgestossen. Auf die undissoziierten Moleküle wirkt gar keine Kraft. Das folgende Schema nach Nernst (Fig. 22) veranschaulicht die Vorgänge.

Elektroneutralität der Elektrolytlösungen. Wenn demnach die Ionen mit Elektrizität behaftete Atome oder Radikale sind, so erhebt sich die Frage, warum eine Elektrolytlösung von ihren elektrischen Eigenschaften im allgemeinen so gar nichts merken lässt. Dafür sind

zwei Gründe massgebend, erstens die Art des Dissoziationsvorganges und zweitens die Grösse der Ladung im Verhältnis zur Elektrolytmasse. Wenn ein Salz dissoziiert, so sind die von den Ionen getragenen Gesamtmengen positiver und negativer Elektrizität gleich gross, die Lösung ist also elektrisch neutral. Dissoziiert Kochsalz, so bilden sich positiv geladene *Na*-Ionen Na^+ und negativ geladene *Cl*-Ionen Cl^-. Die entgegengesetzten Ladungen zweier Ionen heben einander auf. Dissoziiert $CaCl_2$, so bildet sich eine bestimmte Anzahl positiv geladener *Ca*-Ionen und die doppelte Anzahl negativ geladener *Cl*-Ionen. Auch bei diesem Vorgang bleibt die Lösung elektrisch neutral, folglich muss ein *Ca*-Ion doppelt soviel positive Ladung haben, als ein *Cl*-Ion negative. Der Dissoziationsvorgang ist daher ausgedrückt durch:

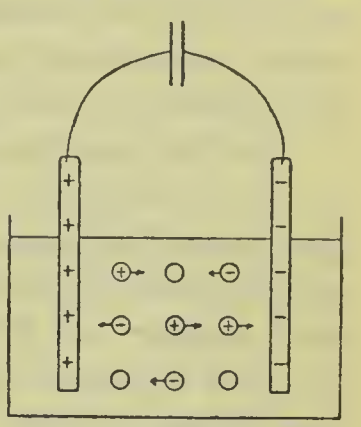


Fig. 22.

$$CaCl_2 = Ca^{++} + 2\,Cl^-.$$

Es gibt also ein- und mehrwertige Ionen in bezug auf ihre Ladung. Die Ladung ist aber nichts ganz Konstantes, sondern sie kann an einem und demselben Atom unter verschiedenen Verhältnissen verschieden sein, jedoch so, dass eine Elektrizitätsmenge immer in einem einfachen Zahlenverhältnis zu der anderen steht. $Fe(SO_4)$ dissoziiert in Fe^{++} und $(SO_4)^{=}$, $FeCl_3$ in Fe^{+++} und $3\,Cl^-$. Die Ferroionen sind hier also chemisch wie elektrisch zweiwertig, die Ferriionen dreiwertig.

Schematisch lässt sich der Ladungs- und Entladungsvorgang wohl am einfachsten darstellen, wenn man ihn als einen chemischen Vorgang auffasst, in dem die Atome oder Radikale eines Moleküls nach dem Gesetz der konstanten und multiplen Proportionen mit masselosen, einwertigen geladenen Atomen reagieren, die bei der Entladung der Ionen an den Elektroden wenigstens momentan ein selbständiges Dasein führen können. Solche ursprünglich rein fiktiven elektrischen Atome, auf deren Vorhandensein Helmholtz[1]) aus dem Prozess der Elektrolyse schliessen zu müssen meinte, hat Stoney „Elektronen" genannt. Wenn man die zwei gedachten Elemente als El^+ und El^- bezeichnet, so bestände der Vorgang bei der Abscheidung von Zink an der Kathode z. B. in der Reaktion:

$$2\,ZnEl_2^+ + 4\,El^- = Zn_2 + 4\,El^+El^-.$$

Heute hat man durch die Ergebnisse der Strahlenphysik zahlreiche Anhaltspunkte für die tatsächliche Existenz wenigstens der negativen Elektronen.

Aus dem aus der Arrheniusschen Theorie abgeleiteten Verhalten der Dissoziationsprodukte in bezug auf ihre Ladung folgt nun unmittel-

[1]) Helmholtz, Vorträge und Reden. 5. Aufl. II, 251.

bar das Faradaysche Gesetz, welches aussagt, dass beim Durchgang der gleichen Strommenge durch verschiedene galvanische Ketten chemisch äquivalente Mengen an den Elektroden abgeschieden werden. Denn an gleichen Elektrizitäts-, resp. Elektronenmengen haften äquivalente Mengen der Elemente, und werden die Elektronen abgespalten, so fallen die Elemente an den Elektroden aus.

Die Mengen von positiver oder negativer Elektrizität, die sich mit den Ionen bewegen, sind sehr beträchtlich, und das macht in zweiter Linie begreiflich, dass das Vorhandensein der freien Ionen nicht ohne weiteres nachweisbar ist. Mit einem Grammäquivalent von Ionen wandern nicht weniger als 96540 Coulomb, d. h. wenn ein Grammäquivalent an einer Elektrode zur Abscheidung gebracht werden soll, so müssen dazu 96540 Coulomb in Bewegung gesetzt werden. Wollte man also die Zn-Ionen in einer Zinksulfatlösung als solche von den SO_4-Ionen trennen, so brauchte es kolossale Kräfte, um wägbare Mengen Zink gegen die Anziehungskraft der entgegengesetzt geladenen SO_4-Ionen aus der Lösung herauszuholen.

Elektrolytdiffusion. Dennoch gelingt es auf einem sehr einfachen Wege, sich von der Existenz der freien, mit Elektrizität behafteten Ionen Rechenschaft zu geben. Grenzt nämlich eine Elektrolytlösung an reines Wasser an, so ist fast stets in der Grenze das Vorhandensein einer elektromotorischen Kraft nachweisbar, welche nach Nernst[1]) auf einer minimalen Trennung der Kationen und der Anionen beruht. Denn Kationen und Anionen haben meistens, entsprechend einer verschiedenen Beweglichkeit im Lösungsmittel (S. 99) ein verschieden grosses Diffusionsbestreben; sei also etwa die Diffusionskonstante (S. 44) für das Kation grösser als für das Anion, so wird ersteres in das reine Wasser vorauseilen und es positiv laden, während durch das Überwiegen der Anionen in der Lösung diese eine negative Ladung annimmt. Aber diese Trennung der entgegengesetzt geladenen Teilchen kann wegen der grossen elektrostatischen Anziehungskräfte, welche bei einer ganz geringfügigen Trennung der Kationen und der Anionen schon auftreten, nie so weit gehen, dass ein analytischer Nachweis der vorausgeeilten Kationen gelingen könnte. Allein durch das Auftreten der elektromotorischen Kraft dokumentiert sich die Trennung.

Überführungszahlen und Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen. Wenn nun in einer bestimmten Zeit ein Grammäquivalent an den Elek-

[1]) Siehe hierzu: Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 613 (1888).

troden zur Abscheidung gelangt, also sowohl an der Anode wie an der Kathode 96540 Coulomb durch die Grenze von Elektrolyt und Elektroden hindurchgehen, so müssen auch durch jeden Querschnitt des Elektrolyts in derselben Zeit 96540 Coulomb passieren. Während diese nun an den Elektroden bloss durch positive oder bloss durch negative Elektrizitätsmengen repräsentiert werden, gehen in einem Elektrolytquerschnitt x Coulomb als positive Ladung in einer Richtung, $96540 - x$ als negative Ladung in der entgegengesetzten Richtung. Ist die Beweglichkeit der positiven und negativen Ionen mit ihren Ladungen gleich gross, so gehen in der Zeiteinheit ebensoviele positive in der einen, wie negative in der anderen Richtung; ist das Verhältnis der Geschwindigkeiten aber, entsprechend einer verschieden starken Reibung am Lösungsmittel, etwa 1 : 7 für positive und negative, so passieren siebenmal mehr negative als positive den Querschnitt. Es fragt sich, inwiefern sich solch eine verschiedene Beweglichkeit der Ionen geltend machen könnte. Bleiben wir beim Verhältnis 1 : 7. Wenn wir uns in dem zwischen den Elektroden befindlichen Elektrolyten einen schmalen Raum um die Kathode durch einen Querschnitt abgegrenzt denken, so verschwindet in einer bestimmten Zeit durch den Transport von 96540 Coulomb 1 Grammäquivalent Kationen, und da dieselbe Anzahl von Coulomb auch durch den gedachten Querschnitt geht, indem $^7/_8$ davon als negative, $^1/_8$ als positive Elektrizität wandert, so kommt in den abgegrenzten Raum hinein nur $^1/_8$ Grammäquivalent Kationen, der Kationenverlust beträgt also $^7/_8$ Grammäquivalent; es wandern aber zu gleicher Zeit auch $^7/_8$ Anionen durch den Querschnitt heraus; es nimmt also die Gesamtkonzentration des Elektrolyten in dem bezeichneten Raum um $^7/_8$ Grammäquivalent ab. Denken wir uns einen ähnlichen Raum an der Anode, so führen die entsprechenden Überlegungen zu dem Schluss, dass dort bei demselben Verhältnis der Wanderungsgeschwindigkeiten 1 : 7 die Konzentration um $^1/_8$ Grammäquivalent sich verringern muss. Man braucht also nur nach Durchgang einer gewissen Strommenge die Lösung, welche die Elektroden umspült, zu analysieren, um in dem Verhältnis der zersetzten Mengen, in dem Verhältnis der zuerst von Hittorf[1]) studierten „Überführungszahlen“ das Verhältnis der „Wanderungsgeschwindigkeiten“ zu gewinnen. Setzen wir 96540 Coulomb $= 1\,F$, die durch sie zersetzte Elektrolytmenge gleich 1, die Wanderungsgeschwindigkeiten für Kationen u_1, für Anionen v_1 und die Überführungszahlen gleich n und $1 - n$, so bewegt sich beim

[1]) Ostwalds Klassiker, Nr. 21 u. 23.

Transport von $1\,F$ durch einen Querschnitt $F\frac{u_1}{u_1+v_1}$ in der einen, $F\frac{v_1}{u_1+v_1}$ in der anderen Richtung, und es verhält sich:

$$n:(1-n) = F\frac{u_1}{u_1+v_1} : F\frac{v_1}{u_1+v_1} = u_1 : v_1.$$

Bei entsprechenden Analysen hat man nun sehr verschiedene Konzentrationsänderungen um die Elektroden gefunden, die auf grosse Differenzen der Wanderungsgeschwindigkeiten hindeuten. Indessen allein aus dem Verhältnis der Überführungszahlen lassen sich Einzelwerte für u_1 und v_1 nicht herleiten. Zu solchen gelangt man aber mit Hilfe des Wertes für μ_∞, der jetzt noch eine neue Bedeutung erhält. Die molekulare Leitfähigkeit bei unendlicher Verdünnung, also bei der Verdünnung, bei der der gelöste Elektrolyt vollständig dissoziiert ist, muss bestimmt sein durch die Wanderungsgeschwindigkeiten der Kationen und Anionen, es muss also sein:

$$\mu_\infty = k(u_1+v_1) = u+v,$$

wenn u_1 und v_1 die absoluten Wanderungsgeschwindigkeiten bedeuten, u und v ihnen proportionale Werte, die molekularen Leitfähigkeiten der Kationen und Anionen oder die „elektrolytischen Beweglichkeiten", deren Summe die molekulare Leitfähigkeit des ganzen Elektrolyts ist, und k einen Proportionalitätsfaktor. Dann ist weiter, da:

$$\frac{n}{1-n} = \frac{u_1}{v_1} = \frac{ku_1}{kv_1} = \frac{u}{v} \quad \text{ist,}$$

$$u = n\,.\,\mu_\infty$$

und:

$$v = (1-n)\,\mu_\infty\,.$$

Zu diesen in vieler Hinsicht auch für die Physiologie bedeutsamen Werten für u und v führte die Entdeckung Kohlrauschs, dass eben μ_∞ eine additive Grösse ist, die sich bei binären Elektrolyten aus zwei Einzelwerten zusammensetzt (Gesetz von der unabhängigen Wanderung der Ionen). In der folgenden Tabelle[1]) sind die Werte von $\mu_\infty = u+v$ bei $t = 18^0$ für verschiedene Salze verzeichnet, und zwar stehen die Werte auf den Schnittpunkten der horizontalen und vertikalen Reihen, an deren Anfang die Kationen und Anionen der betreffenden Salze angegeben sind. Man sieht, wie die Differenz von zusammengehörigen Wertepaaren konstant ist, also die Differenz von *KCl*, *NaCl* so gross

[1]) Nach Le Blanc, Lehrbuch der Elektrochemie, 1. Aufl., 66 (1896); umgerechnet auf die hier zugrunde gelegte Widerstandseinheit (siehe S. 92).

wie die von KNO_3, $NaNO_3$, die von KNO_3, KOH so gross wie die von $NaNO_3$, $NaOH$. Daraus ergibt sich die Additivität der einzelnen Werte.

	K	Na	H	Ag
Cl	130·7	109·5	375·2	—
NO_3	125·4	104·2	372·0	115·9
OH	236·0	213·7	—	—
CH_3COO	99·8	77·6	—	88·2

Aus der Kombination der in der Tabelle verzeichneten Werte für μ_∞ mit den Überführungszahlen ergeben sich dann nach den eben abgeleiteten Gleichungen: $u = n \cdot \mu_\infty$ und $v = (1 - n)\,\mu_\infty$ die Werte für u und v, die den absoluten Wanderungsgeschwindigkeiten proportionalen elektrolytischen Beweglichkeiten der Ionen bei 18° nach Kohlrausch[1]):

u für H	= 318·0	v für OH	= 174·0
Li	= 33·4	F	= 46·6
Na	= 43·5	Cl	= 65·5
K	= 64·6	Br	= 67·0
Rb	= 67·5	J	= 66·5
Cs	= 68·0	NO_3	= 61·7
NH_4	= 64·4	CNS	= 56·6
Ag	= 54·3	ClO_3	= 55·0
$^1/_2\,Ba$	= 55	$^1/_2\,SO_4$	= 68
$^1/_2\,Sr$	= 51	$^1/_2\,C_2O_4$	= 63
$^1/_2\,Ca$	= 51		
$^1/_2\,Mg$	= 45		

Die Werte für die Geschwindigkeiten stehen vielfach zur Konstitution der Ionen in bestimmten Beziehungen, von denen hier nur die eine Beziehung zur Komplexität erwähnt sei; mit der Komplexität nimmt nämlich die Geschwindigkeit ab, erst rasch, dann langsamer[2]).

v. $HCOO$	= 54·5 bei $t = 25°$
CH_3COO	= 40·8
C_2H_5COO	= 36·5
C_3H_7COO	= 32·7
C_4H_9COO	= 30·7
$C_5H_{11}COO$	= 29·2

[1]) Kohlrausch, Ber. d. Berliner Akad. 26, 586 (1902) u. Zeitschr. f. Elektroch. 13, 333 (1907).

[2]) Siehe Bredig, Zeitschr. f. physik. Chemie 13, 191 (1894).

Viertes Kapitel.

Das Massenwirkungsgesetz und die Gleichgewichte in elektrolytischen Lösungen.

Ostwalds Verdünnungsgesetz. Die elektrolytische Dissoziation ist eine Reaktion, welche je nach dem Verdünnungsgrad des gelösten Elektrolyten mehr oder weniger vollständig verläuft; denn bei grossen Verdünnungen ist die Aufspaltung der Moleküle in die Ionen praktisch vollkommen, bei geringen Verdünnungen bleiben die undissoziierten Moleküle in der Überzahl. Das Verhältnis zwischen Ionen und Molekülen bei den verschiedenen Konzentrationen ist im allgemeinen durch folgende Beziehung geregelt: Ist α der Dissoziationsgrad eines binären Elektrolyten, von dem 1 Mol in v Litern enthalten ist, ist also die Konzentration der Kationen wie die der Anionen $\frac{\alpha}{v}$, die Konzentration der neutralen Moleküle $\frac{1-\alpha}{v}$, so ist das Produkt aus den Ionenkonzentrationen, dividiert durch die Molekülkonzentration, eine Konstante, es ist also:

$$\frac{\frac{\alpha}{v}\cdot\frac{\alpha}{v}}{\frac{1-\alpha}{v}} = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} = k,$$

oder:

$$\frac{\frac{\mu_v^2}{\mu_\infty^2}}{v\left(1-\frac{\mu_v}{\mu_\infty}\right)} = \frac{\mu_v^2}{\mu_\infty(\mu_\infty-\mu_v)v} = k.$$

Man bezeichnet diese Regel als das Ostwaldsche Verdünnungsgesetz[1]). Zu seiner Illustrierung diene die folgende Tabelle für die Dissoziation der Essigsäure; die Werte in der dritten Kolonne sind die Dissoziationsgrade, in Prozenten ausgedrückt:

v	$\mu_\infty = 388$		$10^5\,k$
	μ_v	$\frac{100\,\mu_v}{\mu_\infty}$	
16	6·5	1·67	1·79
32	9·2	2·38	1·82
64	12·9	3·33	1·79
128	18·1	4·68	1·79
256	25·4	6·56	1·80
512	34·3	9·14	1·80
1024	49·0	12·66	1·77

[1]) W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 36 u. 270 (1888) und 3, 170 u. 418 (1889).

Das Massenwirkungsgesetz; reversible Reaktionen. Dieses Verdünnungsgesetz ist, wie wir weiterhin sehen werden, nur ein Spezialfall des viel allgemeiner gültigen, zuerst von Berthollet erkannten, dann von Guldberg und Waage formulierten Massenwirkungsgesetzes, welches besagt: Wenn zwei Stoffe bei bestimmter Temperatur miteinander in Berührung gebracht werden, so ist das, was sich ereignet, nicht bloss, wie man früher meinte, von den chemischen Eigenschaften der Stoffe bestimmt, die entweder dazu führen, dass die Stoffe sich miteinander verbinden, oder dazu, dass sie reaktionslos nebeneinander bestehen bleiben, sondern es kommt für die Wirkung auch noch auf die sogenannte „aktive Masse" der Stoffe oder, wie wir heute sagen, auf ihre Konzentration an. Denn es ist möglich, dass Stoffe bei einer Konzentration fast vollständig gespalten werden oder sich miteinander verbinden, während bei einer anderen Konzentration grosse Bruchteile unverändert bleiben.

Greifen wir zur Veranschaulichung dessen gleich noch einmal auf die Verhältnisse bei den Elektrolyten zurück: eben die Variabilität des Dissoziationsgrades ist ein Beweis für den Einfluss der aktiven Masse; in den konzentrierten Lösungen bilden sich die undissoziierten Bestandteile aus den Ionen, in den verdünnten Lösungen geschieht es nicht. Bei den Nichtleitern liegt aber die Sache oft nicht anders; in konzentrierten Lösungen wandelt sich z. B. Aceton zu einem guten Teil in Diacetonalkohol um nach der Gleichung:

$$2\,CH_3 . CO . CH_3 = CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 . OH,$$

in verdünnten Lösungen geht die Reaktion dagegen kaum vor sich[1]). Allerdings ist auch häufig von diesem Einfluss der aktiven Masse auf den Umsatz nichts oder nur schwer etwas zu bemerken; wenn man z. B. auf Rohrzucker von beliebiger Konzentration Säure einwirken lässt, so wird er so gut wie total gespalten, und bringt man äquivalente Mengen von einem löslichen Baryumsalz und von Schwefelsäure bei beliebiger Konzentration zusammen, so fällt immer die gleiche Menge Baryumsulfat aus. Typisch äussert sich der Einfluss der aktiven Masse auf den Umsatz nur bei den „umkehrbaren" oder „reversiblen" Reaktionen, wie die genannte Umwandlung von Aceton in Diacetonalkohol eine ist. Denn gerade so, wie sich in konzentrierten Acetonlösungen Diacetonalkohol bildet, so bildet sich umgekehrt in den Lösungen des Alkohols Aceton. Ebenso liegen die Verhältnisse bei den Elektrolyten; denn wenn man eine äusserst verdünnte Essigsäurelösung, in der nur

[1]) Koelichen, Zeitschr. f. physik. Chemie 33, 129 (1900).

H^+ und CH_3COO^- enthalten sind, eindampft, so geht die früher bei der Auflösung erfolgte Dissoziation mehr und mehr zurück, und es bilden sich undissoziierte Moleküle von $CH_3.COOH$ neben den Ionen. Von welcher Seite des umkehrbaren Reaktionsprozesses man also ausgehen mag, es entstehen Gemische der verschiedenen sich miteinander umwandelnden Stoffe.

Reaktionsgeschwindigkeit und chemisches Gleichgewicht. Diese Gemische haben nun, wie gesagt, je nach der Konzentration der ursprünglich ins Reaktionssystem eingeführten Stoffe eine wechselnde Zusammensetzung, und es lässt sich in einigen Fällen von reversiblen Reaktionen gut verfolgen, wovon jedesmal die Zusammensetzung abhängt. Geht man z. B. von einem Gemisch von Äthylalkohol und Essigsäure aus, welche sich nach der Gleichung:

$$C_2H_5OH + CH_3.COOH = CH_3COO.C_2H_5 + H_2O$$

in Essigester und Wasser umwandeln, und misst man die Geschwindigkeit der Reaktion[1]), so findet man, dass zu Anfang die Geschwindigkeit proportional ist der Konzentration der miteinander in Reaktion gebrachten Substanzen, es gilt also die Gleichung:

$$v_1 = k_1.[C_2H_5OH].[CH_3COOH],$$

wenn die Zeichen $[C_2H_5OH]$ und $[CH_3COOH]$ die Konzentrationen von Alkohol und Säure bedeuten. Die Tendenzen des Alkohols und der Säure, sich in Ester und Wasser zu verwandeln, sind also umso grösser, je grösser ihre Konzentration. Je mehr nun aber die Reaktion fortschreitet, je mehr sich also Ester und Wasser bilden, umso grösser wird deren Tendenz, sich in Alkohol und Säure zurückzuverwandeln; denn die Reaktion, von welcher die Rede ist, ist reversibel. Der ersten Reaktion arbeitet also die zweite entgegen, die Geschwindigkeit v_1 wird also um eine Geschwindigkeit v_2 vermindert, welche wieder der jeweiligen Konzentration der reagierenden Substanzen proportional zu setzen ist, also:

$$v_2 = k_2.[CH_3COO.C_2H_5].[H_2O].$$

Die Totalgeschwindigkeit in dem System ist also in jedem Moment:

$$v_1 - v_2 = k_1.[C_2H_5OH].[CH_3COOH] - k_2[CH_3COO.C_2H_5].[H_2O],$$

und da nun fortwährend v_1 ab-, v_2 zunimmt, so muss ein Augenblick eintreten, in dem $v_1 = v_2$ geworden ist; dann steht der Umwandlungsvorgang still, es ist ein chemisches Gleichgewicht eingetreten, welches durch die Gleichung charakterisiert ist:

[1]) Siehe hierzu S. 146 ff.

$$k_1 \cdot [C_2H_5OH] \cdot [CH_3 \cdot COOH] = k_2 [CH_3COO \cdot C_2H_5] \cdot [H_2O],$$

oder:
$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{[CH_3COO \cdot C_2H_5] \cdot [H_2O]}{[C_2H_5OH] \cdot [CH_3COOH]}.$$

Diese Gleichung besagt, dass in einem stabilen Gemisch von Alkohol, Essigsäure, Essigester und Wasser stets ein ganz bestimmtes Verhältnis zwischen Alkohol und Säure einer-, Ester und Wasser andererseits bestehen muss. Die einzelnen Konzentrationswerte können dabei natürlich, je nach dem Mengenverhältnis der ursprünglich zur Reaktion zusammengebrachten Stoffe, sehr verschieden sein.

Ganz entsprechend gilt für den vorher erwähnten reversiblen Vorgang der Essigsäuredissoziation:

$$CH_3COOH \rightleftarrows H^+ + CH_3COO^-,$$

dass im Gleichgewicht die Spaltung der Essigsäure in ihre beiden Ionen und ihre Bildung aus den Ionen einander die Wage halten, es ist dann also:

$$k_1 \cdot [CH_3COOH] = k_2 \cdot [H^+] \cdot [CH_3COO^-],$$

oder:
$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{[H^+] \cdot [CH_3COO^-]}{[CH_3COOH]}.$$

Diese letzte Gleichung ist aber nichts anderes als ein Beispiel für das vorher genannte Ostwaldsche Verdünnungsgesetz. Denn wenn man beachtet, dass die Konzentrationen $[H^+]$ und $[CH_3COO^-]$ einander gleich sind, und dass nach Seite 102 die Ionenkonzentration durch den Wert $\frac{\alpha}{v}$, die Molekülkonzentration durch den Wert $\frac{1-\alpha}{v}$ auszudrücken ist, so ergibt sich ohne weiteres die frühere Formulierung des Ostwaldschen Gesetzes. So ist also dieses der mathematische Ausdruck für ein chemisches Gleichgewicht, welches aus der Äquilibrierung zweier einander entgegenwirkender Reaktionen resultiert.

Allgemeinster Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes. Derartige Gleichgewichte zwischen beliebig vielen Stoffen lassen sich nun ganz allgemein folgendermassen formulieren:

$$K = \frac{c_a^{n_a} \cdot c_b^{n_b} \cdot c_c^{n_c} \cdots}{c_1^{n_1} \cdot c_2^{n_2} \cdot c_3^{n_3} \cdots},$$

wobei $c_1 c_2 c_3 \ldots$ die Konzentration der beim Ablauf einer reversiblen Reaktion in der einen Richtung verschwindenden, $c_a c_b c_c \ldots$ die Konzentration der bei der Umkehrung der Reaktion verschwindenden Molekülsorten, $n_1 n_2 n_3 \ldots$ und $n_a n_b n_c \ldots$ die Molekülzahl jedes Stoffes, mit

welcher er sich nach der Reaktionsgleichung an der Reaktion beteiligt, und K die sogenannte Gleichgewichtskonstante bedeutet.

Diese Formel von Guldberg und Waage —, die sogenannte Gleichung der Reaktionsisotherme, wie Nernst sie wegen ihrer Geltung für eine bestimmte Temperatur zum Unterschied von der Reaktionsisochore, der Formel für die Abhängigkeit des Gleichgewichts von der Temperatur (siehe Kap. 14), genannt hat — ist der allgemeinste Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes; denn sie definiert, bis zu welchem Grade eine Reaktion, in welche die reagierenden Substanzen mit wechselnden aktiven Massen eintreten können, vor sich gehen kann, nämlich so weit, bis das Verhältnis der aktiven Massen von reagierenden Stoffen und Reaktionsprodukten ein bestimmtes, jeweilig charakteristisches geworden ist. Dieses Gesetz für die Ruhezustände in chemischen Systemen, für die chemische Statik, gilt aber nicht, wie es bis hierher scheinen konnte, allein für die reversiblen Reaktionen, sondern auch für die sogenannten „irreversiblen", wie die vorher genannte Spaltung des Rohrzuckers durch Säure eine ist, bei denen der chemische Vorgang stets, bei allen Konzentrationen gleichartig, nämlich vollständig und einsinnig verläuft, und bei denen sich scheinbar kein Gleichgewicht zwischen reagierenden Substanzen und Reaktionsprodukten herstellt. Aber wenn auch bei den irreversiblen Reaktionen die Ausgangsstoffe praktisch völlig verschwinden, so kann man doch den Endzustand mit der Guldberg-Waageschen Formel darstellen, wenn man $c_1 c_2 c_3$ als unendlich klein, als jenseits der analytischen Nachweisbarkeit ansetzt, $c_a c_b c_c$ aber im Verhältnis dazu unendlich gross, so dass auch die Gleichgewichtskonstante K für die irreversiblen Reaktionen unendlich gross wird. Man hat aber sogar ein Recht zu der Formulierung, da schon jetzt alle Übergänge zwischen reversiblen und irreversiblen Gleichgewichten existieren, und wir es als blossen Mangel unserer analytischen Methoden ansehen dürfen, wenn wir nach Ablauf mancher typischen irreversiblen Reaktion den unzersetzt bleibenden Rest des Ausgangsmaterials, die $c_1 c_2 c_3 \ldots$, nicht wirklich nachweisen können. Aber ich erinnere daran, dass dies in anderen Fällen auch wirklich gelingt. Silber wird aus einer Silbersalzlösung nicht völlig durch Chlorionen ausgefällt, wie der Analytiker meist annimmt, sondern nachweisliche Spuren bleiben in Lösung (s. S. 166); ebenso ist es etwa mit dem Quecksilber, das man als HgO mit $NaOH$ vollständig auszufällen meint. Im Prinzip geht also keine einzige Reaktion vollständig zu Ende, und im Prinzip ist jede Reaktion reversibel. Dies bedeutet nichts anderes — und das ist für unsere späteren Betrachtungen von grosser Wichtig-

keit —, als dass im Prinzip jede Synthese aus den Spaltungsprodukten von selbst erfolgen muss.

Das Gleichgewicht zwischen Hämoglobin, Sauerstoff und Oxyhämoglobin. Die allgemeine Bedeutung des Massenwirkungsgesetzes als derjenigen Formel, durch welche die chemischen Gleichgewichtszustände umschrieben werden können, soll nun zunächst durch ein Beispiel illustriert werden. Es wurde bereits gesagt, dass die Kenntnis der Gleichgewichtskonstanten die Mittel an die Hand gibt, im voraus zu bestimmen, in welcher Richtung, und bis zu welchem Ende eine chemische Reaktion zwischen bestimmten Stoffen von bestimmter Ausgangskonzentration verlaufen wird. Nehmen wir zunächst als einfachsten Fall ein bestehendes typisches Gleichgewicht; stören wir es durch Zusatz eines der Reaktionsprodukte, welche in den Konzentrationen $c_a c_b c_c \ldots$ im Gleichgewichtssystem vorhanden sind, so muss unbedingt eine Verschiebung des Systems in der Richtung der Ausgangsprodukte $c_1 c_2 c_3 \ldots$ stattfinden, bis das ursprüngliche Verhältnis zwischen den Konzentrationen der reagierenden Stoffe und der Reaktionsprodukte wieder hergestellt ist. Haben wir also z. B. eine reversible Reaktion:

$$a + b \rightleftarrows c + d$$

und die Konzentrationen $c_a c_b c_c c_d$, und fügen wir zu dem im Gleichgewicht befindlichen System $K = \frac{c_c c_d}{c_a c_b}$ den Stoff d in der Konzentration y hinzu, so muss sich durch Reaktion das nunmehr bestehende Ungleichgewicht:

$$= \frac{c_c \cdot (c_d + y)}{c_a \cdot c_b}$$

verschieben und wird erst wieder zu einem echten Gleichgewicht, wenn:

$$K = \frac{(c_c - x) \cdot (c_d + y - x)}{(c_a + x) \cdot (c_b + x)}$$

geworden ist. So ist z. B. ohne weiteres verständlich, dass die Dissoziation des Dampfes von Phosphorpentachlorid in Phosphortrichlorid und Chlor zurückgeht, wenn man PCl_3 oder Cl_2 dem Dampf zumischt. Solche Verschiebung eines Gleichgewichtes wollen wir nun quantitativ an einem Beispiel von speziell physiologischem Interesse studieren, nämlich an dem Gleichgewicht zwischen Hämoglobin, Sauerstoff und Oxyhämoglobin, dessen Verschieblichkeit von Donders[1]) entdeckt wurde. Freilich handelt es sich da gleich um einen sehr komplizierten Fall eines chemischen Gleichgewichtes, dessen völlig befriedigende Be-

[1]) Donders, Pflügers Arch. 5, 20 (1872).

schreibung durch einen mathematischen Ausdruck bisher auf grosse Schwierigkeiten stösst, — offenbar weil der kolloide Charakter des Blutfarbstoffes Abweichungen von dem typischen Lösungszustand der Stoffe mit sich bringt, welche wir bisher noch gar nicht zu berücksichtigen hatten. Dennoch wähle ich diese Gleichgewichtsreaktion als Paradigma, nicht nur gemäss ihrer grossen Bedeutung für das tierische Leben, sondern auch, weil durch sie das Studium der Gleichgewichte in der Physiologie überhaupt inauguriert wurde.

Bekanntlich stellt sich im Blut, welches einige Zeit mit der Atmosphäre in Berührung war, ein Gleichgewichtszustand her, welcher durch einen bestimmten Gehalt des Blutes an Sauerstoff, an Hämoglobin und an Oxyhämoglobin charakterisiert werden kann. Kommt nun solches Blut mit Gewebe in Berührung, welches Sauerstoff zehrt, so passiert genau das, was nach dem Massenwirkungsgesetz zu erwarten ist, nämlich Oxyhämoglobin zerfällt, und als Reaktionsprodukte entstehen Hämoglobin und Sauerstoff, als wenn etwa ein Gleichgewicht:

$$K = \frac{[\text{Oxyhb}]}{[Hb] \cdot [O_2]}$$

durch Verminderung der Sauerstoffkonzentration $[O_2]$ gestört würde. Man könnte nun das im Blut jeweilig bei wechselnden Sauerstoffspannungen bestehende Gleichgewicht im voraus angeben, wenn man ausser dem Gesamtfarbstoffgehalt die Gleichgewichtskonstante K kennen würde. Diese brauchte natürlich keineswegs der eben gegebenen einfachsten Formulierung zu entsprechen, welche das Gleichgewicht einer Reaktion:

$$1 \text{ Hämoglobin} + 1 \text{ Sauerstoff} \rightleftarrows 1 \text{ Oxyhämoglobin}$$

darstellt, sondern durch kompliziertere Zahlenverhältnisse zwischen den einzelnen an der Reaktion beteiligten Molekülen könnte auch der Ausdruck für K ein komplizierteres Aussehen erhalten. Das genauere Studium hat nun ergeben, dass mit einer einzigen Grundformel überhaupt nicht der Dissoziation des Sauerstoffhämoglobins Rechnung getragen werden kann. Am anschaulichsten ergibt sich das, wenn man den Verlauf der Dissoziation kurvenmässig darstellt, indem man etwa auf der Abszisse die Sauerstoffspannungen in mm *Hg* abmisst als Mass der Sauerstoffkonzentrationen $[O_2]$, auf der Ordinate die prozentische Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff, — womit natürlich auch das Verhältnis $\frac{\text{Oxyhb}]}{[Hb]}$ der eben genannten einfachsten Gleichgewichtsformel gegeben ist. Dann erhält man je nach bestimmten Um-

ständen, welche gleich näher besprochen werden sollen, ganz verschiedene Kurven, welche natürlich auch verschiedenen Gleichgewichtsformulierungen entsprechen; die Fig. 23 verzeichnet eine Anzahl solcher Kurven nach Versuchen von Barcroft. Fassen wir unter diesen Kurven zunächst Kurve I näher ins Auge! Sie ist eine gleichseitige Hyperbel und entspricht der vorher gegebenen Gleichung:

$$K = \frac{[\text{Oxyhb}]}{[Hb] \cdot [O_2]},$$

sie ist also der Ausdruck für ein Gleichgewicht, das sich bei reversibler Reaktion von je 1 Molekül Hämoglobin mit 1 Molekül O_2 unter Bildung von 1 Molekül Oxyhämoglobin einstellt, das also durch die einfache chemische Beziehung:

$$Hb + O_2 \rightleftarrows Hb \,.\, O_2$$

dargestellt ist. Für dieses einfachste Verhalten der reagierenden Stoffe zueinander ist zuerst Hüfner eingetreten; er bestimmte in seinen klassischen Untersuchungen[1]) an verschiedenen, verschieden konzentrierten Hämoglobinlösungen bei je einer bestimmten Sauerstoffspannung mit Hilfe des Spektrophotometers das Verhältnis $\frac{[\text{Oxyhb}]}{[Hb]}$ und berechnete dann die Gleichgewichtskonstanten K der einzelnen Versuche; da diese Werte einigermassen übereinstimmten, so erblickte er darin einen Beweis für die genannte einfache Annahme für den Reaktionsverlauf. Bohr[2]) stellte dann aber durch gleich sorgfältige Untersuchung je einer Hämoglobinlösung bei verschiedenen Sauerstoffspannungen den genauen Verlauf der Dissoziationskurve fest und fand, dass sie stark von der Hyperbel abwich. Seine Kurve nimmt den Verlauf der Kurve II in Fig. 23; er versuchte auch eine theoretische Deutung dafür, indem er von der Annahme ausging, dass das Hämoglobinmolekül ein Aggregat darstellt, welches partiell in einen Anteil, welcher den Sauerstoff bindet, und einen Anteil, welcher keine Affinität zum Sauerstoff hat, dissoziiert ist.

Durch Barcroft[3]) ist dann schliesslich in neuester Zeit gezeigt worden, dass von einem Gesetz der Sauerstoffbindung im Blut über-

[1]) Hüfner, Archiv f. Physiol. 1894, 130; 1900, 39; 1901 Suppl. 187; 1903, 217.

[2]) Bohr, Zentralbl. f. Physiol. **17**, 683 (1904); Nagels Handbuch der Physiologie I, 73 (1905).

[3]) Barcroft und Camis, Journ. of physiol. **39**, 118 (1909); Barcroft und Roberts, ebenda **39**, 143 (1909). Siehe auch Barcroft und Hill, ebenda **39**, 411 (1910).

haupt nicht die Rede sein kann, dass vielmehr nur unter ganz bestimmten Umständen die Dissoziationskurve den von Bohr gezeichneten Verlauf nimmt, während sie unter anderen ebenfalls bestimmten Umständen eine gleichseitige Hyperbel, entsprechend der Hüfnerschen Annahme, darstellen kann. Nämlich nur wenn man Hämoglobinlösungen

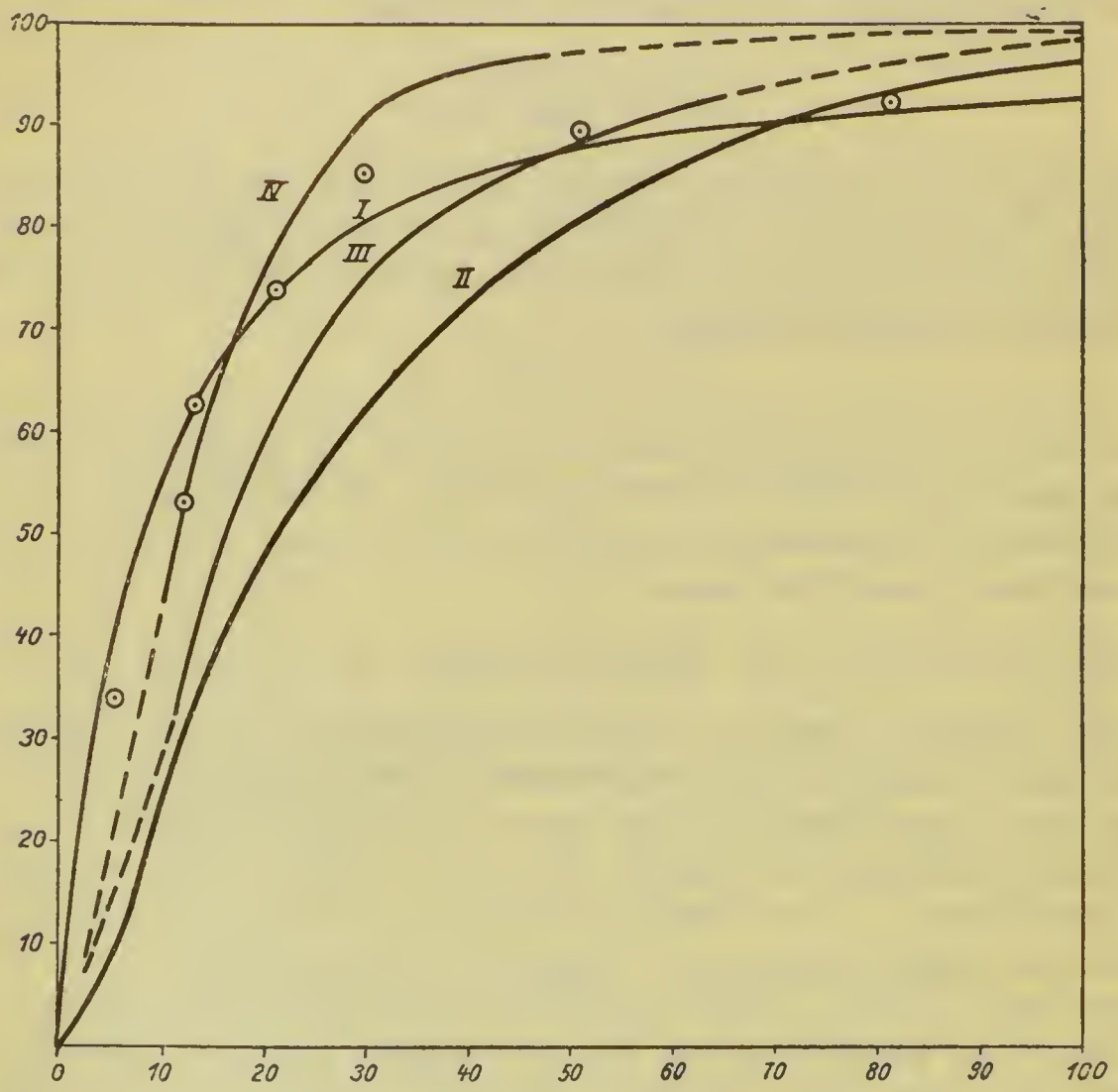


Fig. 23.

aufs peinlichste von allen Salzbeimengungen reinigt, verläuft die Reaktion mit dem Sauerstoff gemäss der Gleichung:

$$K = \frac{[\text{Oxyhb}]}{[Hb] \,.\, [O_2]};$$

in der Fig. 23 ist dies durch die kleinen Kreise auf und neben der Kurve I gezeigt, welche die von Barcroft und Roberts an reinsten Hämoglobinlösungen beobachteten Werte markieren. In Gegenwart von Salzen ist dagegen der Dissoziationsverlauf ein anderer, teils so, wie ihn Bohr beschrieben hat (Kurve II), teils noch anders, je nach Salz-

art und Salzkonzentration; dies veranschaulichen die Kurven III (0·7% *NaCl*) und IV (0·9% *KCl*). Fragt man, woher das kommt, so ist zu sagen, dass es wohl mit dem kolloiden Charakter des Hämoglobins zusammenhängt. In Gegenwart von Salzen verschiedener Art und verschiedener Konzentration bilden sich wahrscheinlich mehr oder weniger grosse Aggregate von Hämoglobinmolekülen; durch die später (Kap. 7) zu erwähnenden Untersuchungen von Moore und Roaf und Lillie sind dafür Anhaltspunkte gegeben. Bei Gegenwart von Sauerstoff stellt sich dann nicht bloss ein chemisches Gleichgewicht von Sauerstoff mit einer Sorte von Hämoglobinmolekülen her, sondern es kommt eine grössere Anzahl von Gleichgewichten in Frage; dass unter solchen Umständen Dissoziationskurven von der Form der Kurven II—IV aus dem Massenwirkungsgesetz resultieren müssen, ist von Hill[1]) gezeigt und damit wieder ein gewisser Anschluss an die von Bohr versuchten Formulierungen gewonnen worden.

So sehen wir, dass, wenn hier die Reaktionsverhältnisse auch ungeahnt kompliziert liegen, doch anscheinend nichts dem im Wege steht, das Gleichgewicht zwischen Hämoglobin, Sauerstoff und Oxyhämoglobin, das fortwährend im tierischen Körper gestört wird und fortwährend von neuem sich bildet, als den Ausdruck gewöhnlicher chemischer Massenwirkung aufzufassen[2]).

Elektrolytgleichgewichte; die Stärke von Säuren und Basen. Wir wollen nun zu den speziellen Anwendungen des Massenwirkungsgesetzes auf die Elektrolytlösungen zurückkehren, d. h. also zu dem besonderen Fall der Elektrolytgleichgewichte, für welchen das bereits erwähnte und aus der Guldberg-Waageschen Formel abgeleitete Verdünnungsgesetz von Ostwald:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$$

gilt. Die Gleichgewichtskonstante k führt hier gewöhnlich den Namen Dissoziationskonstante.

Ich beginne mit den Säuren und Basen, welche als häufige Bestandteile der Organismen von besonderem Interesse sind. Je nach ihrer Mitwirkung bei den chemischen Prozessen unterscheidet man

[1]) A. V. Hill, Proceed. Physiol. Soc. 22. Jan. 1910. Ferner: Douglas, J. S. Haldane u. J. B. S. Haldane, Journ. of physiology 44, 275 (1912); A. V. Hill, Biochem. Journ. 7, 471 (1913); Barcroft, ebenda 7, 481 (1913).

[2]) Bei der augenblicklichen Sachlage erübrigt es sich meines Erachtens, auf eine interessante, von Wo. Ostwald [Kolloidzeitschr. 2, 264 (1908)] entwickelte Theorie des Sauerstoff-Hämoglobingleichgewichtes hier näher einzugehen, nach welcher die Bindung des Sauerstoffes als Adsorption aufzufassen wäre.

seit langem starke und schwache Säuren und Basen; zu den ersteren zählen vor allem die Mineralsäuren und Minerallaugen, zu den letzteren die meisten organischen Säuren und Basen. Fragt man nach der Differenz ihrer Wirksamkeit, so bezieht sich diese mehr auf die Intensität, als auf die Quantität. Denn vielfach leisten die schwachen Säuren etwa dasselbe wie die starken, bewirken z. B. die Aufspaltung komplexer Kohlehydrate in einfache oder fällen Kolloide; nur wirken die letzteren intensiver, d. h. schneller. Darum kommt dann, wenn schon derjenige Vorgang, an welchem die schwachen Säuren beteiligt sind, mit enormer Geschwindigkeit verläuft, eine Differenz in der Wirkung gegenüber der Wirkung der starken Säuren überhaupt nicht zum Ausdruck. Das gilt z. B. für die gegenseitige Neutralisation von Säuren und Basen, welche, wie alle Reaktionen von Ionen miteinander, unmessbar schnell vor sich geht. In diesem Fall zeigt sich gerade, dass der Quantität der Wirkung nach zwischen den schwachen und starken Säuren resp. Basen im allgemeinen keine Differenz existiert; eine bestimmte Menge Natronlauge wird ja gerade so gut von Salzsäure, wie von dem äquivalenten Quantum Buttersäure neutralisiert. Ich komme auf diesen Neutralisationsprozess später noch genauer zu sprechen. Hier erhebt sich nur zunächst die Frage, durch welche Eigenschaft die Stärke und Schwäche der Säuren und Basen nun am besten zu definieren ist. Ostwald zeigte, dass die Grösse der Dissoziationskonstante, oder — wie er sie wegen ihrer Beziehung zur Wirksamkeit nannte — der Affinitätskonstante entscheidet. Die folgende Tabelle enthält eine Reihe von Affinitätskonstanten organischer Säuren, aus Leitfähigkeitsmessungen nach der Formel des Verdünnungsgesetzes berechnet. In genau dieselbe Reihenfolge ordnen sich diese Säuren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Geschwindigkeit der Spaltung von Rohrzucker oder der Spaltung von Methylacetat u. a.[1]):

Trichloressigsäure	$k = 1{\cdot}2100000$ $(t = 25°)$
Dichloressigsäure	0·0514000
Monochloressigsäure	0·0015500
Ameisensäure	0·0002140
Essigsäure	0·0000180 (bei $t = 37°$ 0·0000182)
Propionsäure	0·0000134
Buttersäure	0·0000149

Entsprechend der Formel $k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$ besagen diese k-Werte

[1]) Eine vollständige Zusammenstellung der Dissoziationskonstanten von Säuren findet man bei Lundén, Affinitätsmessungen an schwachen Säuren und Basen. Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge Bd. 14, 1908 S. 81 ff.

natürlich, dass für gleiche Verdünnungen v die Dissoziationsgrade α der Stärke der Säuren parallel laufen. Eine Säure wirkt also umso intensiver, je stärker sie dissoziiert ist, und da nun alle Säuren durch die aus ihren Molekülen abspaltbaren Wasserstoffionen charakterisiert sind, so kann man auch sagen: die Stärke einer Säurelösung von der Verdünnung v ist durch ihren Gehalt an H^+ bestimmt.

Aus der Formel:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$$

ergibt sich aber auch ohne weiteres, dass man von einer bestimmten spezifischen Stärke der Säuren nur bei gewissen endlichen Verdünnungen reden kann; denn bei unendlichen Verdünnungen, bei denen also kv unendlich wird, muss auch $\frac{\alpha^2}{1-\alpha}$ unendlich werden; da aber α selbst ein endlicher Wert ist, so ist $\frac{\alpha^2}{1-\alpha}$ nur dann unendlich, wenn $\alpha = 1$, d. h. die Dissoziation vollständig wird.

Also bei unendlichen Verdünnungen sind alle Moleküle dissoziiert, demnach in äquivalenten Säuremengen gleich viel H^+-Ionen vorhanden, deren Menge die Stärke der Säuren bestimmt; bei $v = \infty$ sind also alle Säuren gleich stark.

Dieser Zustand der praktisch völligen Dissoziation ist bei den starken und schwachen Säuren sehr verschieden leicht zu erreichen. Während z. B. die starke Chlorwasserstoffsäure in einer Konzentration von 1 Mol auf 32 Liter schon zu 97% dissoziiert ist, sind von einer ebenso verdünnten Essigsäure erst 2·4% dissoziiert. Will man also das Gebiet der praktisch vollständigen Dissoziation bei der Chlorwasserstoffsäure erreichen, so genügt schon eine Verdünnung von 1 Mol auf ein paar Hundert Liter, bei $v = 500$ bis 1000 wird also schon $\alpha = \frac{\mu}{\mu_\infty} = 1$. Bei einer schwachen Säure wird dieser Grenzzustand $\frac{\mu}{\mu_\infty} = 1$ aber erst bei einer vieltausendfachen Verdünnung erreicht. Man könnte daher wohl fragen, auf welche Weise die vorher genannten genauen Werte für die Affinitätskonstanten der schwachen Säure gemessen sind, da ihre Berechnung nach der Ostwaldschen Gleichung:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} = \frac{\mu_v^2}{\mu_\infty(\mu_\infty - \mu_v)v}$$

doch einerseits die Kenntnis von μ_∞ voraussetzt, andererseits die Leitfähigkeitsmessung lange nicht genau genug ist, um bei einer Verdünnung von 1 Mol Säure auf viele Tausend Liter die Leitfähigkeit des winzigen, dann zwischen die Elektroden des Arrheniusschen Widerstandsgefässes eingeschlossenen Molenbruchteils genügend genau zu bestimmen. Hier hat ein Kunstgriff zum Ziel geführt. Die

schwachen Säuren sind nämlich selbst zwar schwach dissoziiert, ihre Salze aber meistens stark. Bestimmt man nun etwa für Natriumacetat μ_∞, so erhält man (nach S. 100) $\mu_\infty = u_{Na} + v_{CH_3COO}$; für die Säure wäre die entsprechende Beziehung $\mu_\infty = u_H + v_{CH_3COO}$. Da die Wanderungsgeschwindigkeiten für $Na+$ und $H+$ aus anderen Messungen bekannt, μ_∞ des Acetats messbar, also auch die Wanderungsgeschwindigkeit des Acetions bekannt ist, so lässt sich schliesslich auch μ_∞ für die freie Essigsäure berechnen, und mit Hilfe dieses indirekt gefundenen Wertes k bestimmen.

Fragt man nun weiter noch nach dem Verhältnis der Stärke der schwachen organischen Säuren, für welche allein bisher Zahlenwerte angegeben wurden, zu der Stärke der starken Mineralsäuren, so ergibt sich, dass sich dieses Verhältnis nicht genau ziffernmässig durch Dissoziationskonstanten belegen lässt. Für alle sogenannten starken Elektrolyte, d. h. für alle weitgehend dissoziierten Elektrolyte — und dazu zählen die meisten anorganischen Salze, Säuren und Laugen — gilt nämlich das Ostwaldsche Verdünnungsgesetz nicht. Ausreichende Gründe lassen sich dafür bis jetzt nicht angeben[1]; ungefähr lässt sich hier der Gang der Dissoziation nach Rudolphi[2]) und van't Hoff[3]) durch ein anderes, empirisches Gesetz:

$$k = \frac{\alpha^3}{v(1-\alpha)^2}$$

darstellen. Man kann daher die Stärken der schwachen und starken Säuren nur annäherungsweise miteinander vergleichen, indem man etwa die Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion durch äquivalente Säuremengen zum Massstab nimmt. Man erhält alsdann nach Ostwald[4]) folgende Abstufung:

Salzsäure	= 1·000
Salpetersäure	= 1·000
Schwefelsäure	= 0·536
Trichloressigsäure	= 0·754
Dichloressigsäure	= 0·271
Monochloressigsäure	= 0·0484
Ameisensäure	= 0·0154
Essigsäure	= 0·0040

Schwächste Säuren und Basen. Schliesslich erwähne ich noch die Dissoziationskonstanten einiger schwächster Säuren, welche als normale Komponenten des Körpers oder als toxische Stoffe ein gewisses Interesse haben[5]):

[1]) Zum Teil scheint das anomale Verhalten auf Hydratbildung (siehe Kap. 7), zum Teil vielleicht auch auf Stufendissoziation (S. 120) zu beruhen.

[2]) Rudolphi, Zeitschr. f. physik. Chemie **17**, 385 (1895).

[3]) van't Hoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **18**, 300 (1895). Siehe ferner Kohlrausch, Sitzungsber. Berl. Akad. d. Wiss. 1900, 1901 u. 1902, 581.

[4]) Tabelle aus Nernst, Theoret. Chemie, 7. Aufl., S. 583 (1913).

[5]) Nach Lundén, l. c. Ferner Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **49**, 232 (1913), und Michaelis, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **46**, 3683 (1913). Für die Dissoziation der Kohlensäure siehe: McCoy, Amer. chem. Journ. **29**, 437 (1903), F. Auerbach u. Pick, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte **38**, 243 (1911).

Kohlensäure ($H+HCO_3-$	$k = 3{\cdot}04 \cdot 10^{-7}$ ($t = 18°$)
Schwefelwasserstoff ($H+HS-$)	$5{\cdot}7 \cdot 10^{-8}$
Cyanwasserstoff ($H+CN-$)	$4{\cdot}7 \cdot 10^{-10}$
Borsäure ($H+H_2BO_3-$)	$5{\cdot}8 \cdot 10^{-10}$
Phenol ($H+C_6H_5O-$)	$6 \cdot 10^{-11}$
Kohlensäure ($H+CO_3=$)	$6 \cdot 10^{-11}$
Glukose ($H+C_6H_{11}O_6-$)	$6{\cdot}6 \cdot 10^{-13}$
Fruktose	$8{\cdot}8 \cdot 10^{-13}$
Arabinose ($H+C_5H_9O_5-$)	$3{\cdot}7 \cdot 10^{-13}$
Saccharose $H+C_{12}H_{21}O_{11}-$)	$2{\cdot}4 \cdot 10^{-13}$
Maltose	$18{\cdot}0 \cdot 10^{-13}$
Laktose	$6{\cdot}0 \cdot 10^{-13}$
Glyzerin	$0{\cdot}7 \cdot 10^{-14}$
Mannit	$3{\cdot}4 \cdot 10^{-14}$

Auf die Dissoziationsverhältnisse der im Organismus verbreiteten und wichtigen Aminosäuren komme ich später (S. 138) zu sprechen.

Durchaus analog den Säuren verhalten sich die Basen. Auch ihre Stärke richtet sich nach dem Dissoziationsgrad ihrer äquivalenten Lösungen, und da sie sämtlich durch das Abdissoziieren von Hydroxylionen charakterisiert sind, so gilt der Satz, dass die Stärke einer Basenlösung von bestimmter Konzentration durch ihren Gehalt an OH^- definiert ist. Für einige schwache Basen, welche dem Verdünnungsgesetz folgen und ein physiologisches, resp. pharmakologisches Interesse beanspruchen, gebe ich als Mass der Stärke die Dissoziationskonstanten[1]):

Piperidin	$1{\cdot}6 \cdot 10^{-3}$ ($t = 25°$)
Dimethylamin	$7{\cdot}4 \cdot 10^{-4}$
Methylamin	$5{\cdot}0 \cdot 10^{-4}$
Trimethylamin	$7{\cdot}5 \cdot 10^{-5}$
Ammoniak	$1{\cdot}87 \cdot 10^{-5}$ (bei $t = 37°$ $1{\cdot}96 \cdot 10^{-5}$)
Pyridin	$2{\cdot}3 \cdot 10^{-9}$
Anilin	$4{\cdot}6 \cdot 10^{-10}$
Harnstoff	$1{\cdot}5 \cdot 10^{-14}$

Von der Stärke einiger weiterer organischer Basen wird später noch die Rede sein (siehe Kap. 9). —

Der Neutralisationsvorgang. Ich komme nun auf die vorher nur gestreifte Frage zurück, wie es im Hinblick auf die ungemein verschiedenen Dissoziationsverhältnisse der Säuren und Basen zu erklären ist, dass der Neutralisationsvorgang, bei welchem Säuren und Basen miteinander reagieren, indem der Säurewasserstoff und das Basenhydroxyl sich vereinigen, von der Verschiedenheit der Stärken im allgemeinen gar nichts merken lässt, wie es kommt, dass eine schwache Säure zu ihrer Neutralisation ebenso viel Lauge braucht, wie die äquivalente Menge einer

[1]) Lundén, l. c.

starken Säure. Neutralisiert man eine stark verdünnte starke Säure mit einer stark verdünnten starken Lauge, z. B. Salzsäure mit Natronlauge, so ist der chemische Vorgang durch die Gleichung dargestellt:

$$H+ + Cl- Na+ + OH- = Na+ + Cl- + H \,.\, OH.$$

Die Natrium- und Chlorionen beteiligen sich also gar nicht an der Reaktion; die ganze Neutralisation besteht in dem Verschwinden von $H+$ und $OH-$ durch ihre Vereinigung zu Wasser. Der Neutralisationsvorgang ist also bei allen starken Säuren und Laugen in starker Verdünnung ganz der gleiche, nämlich, ganz unabhängig von der Anwesenheit des Säureanions und des Laugenkations, besteht er lediglich in der Reaktion:

$$H+ + OH- = H_2O.$$

Es entsteht also bei dieser Neutralisation in verdünnter Lösung auch gar kein Salz, sondern das Salz bildet sich nur, wenn man die neutrale Lösung eindampft.

Wenn man dagegen eine schwache Säure mit einer starken Lauge, etwa Essigsäure mit Natronlauge neutralisiert, so vereinigen sich zwar auch da zunächst nur die freien H- und OH-Ionen zu Wasser, aber mit dem Verschwinden der H-Ionen wird zugleich ein bis dahin bestehendes Gleichgewicht zwischen ihnen und den undissoziierten Essigsäuremolekülen, das durch die Gleichung:

$$\frac{[H+] \cdot [CH_3COO-]}{[CH_3COOH]} = k$$

definiert war, gestört, und es entstehen auf Kosten der undissoziierten Moleküle neue H-Ionen. Diese werden wieder von dem Hydroxyl fortgefangen, neue werden nachgebildet und so fort, bis die letzte Spur Essigsäure dissoziiert, oder die letzte Spur Lauge verbraucht ist. Ging man aus von je 1 Mol Säure und Lauge, so verbindet sich also auch hier schliesslich 1 Grammion $OH-$ mit 1 Grammion $H+$, nur war ein Teil des letzteren anfangs nur „potentiell" vorhanden und ist erst allmählich „aktuell" geworden (Ostwald). Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass das Titrationsverfahren keinerlei sicheren Aufschluss über den $H+$- oder $OH-$-Gehalt einer Lösung zu geben vermag. Dieses Fazit ist für spätere Erörterungen von Bedeutung.

In jeder Beziehung unmerklich ist übrigens die Aufspaltung der Essigsäuremoleküle oder der einer anderen schwachen Säure bei der Neutralisation natürlich nicht: Wenn man 1 Mol einer beliebigen starken Säure mit 1 Mol einer beliebigen starken Lauge bei ungefähr 20° in ziemlich verdünnter Lösung neutralisiert, so wird dabei stets die gleiche Wärmemenge von etwa 13700 Kalorien frei, wie die folgende Tabelle nach Thomsen zeigt:

$HCl + NaOH$	13700	Kal.
$HBr + NaOH$	13700	„
$HNO_3 + NaOH$	13700	„
$HCl + LiOH$	13800	„
$HCl + KOH$	13700	„

Das erklärt sich einfach so, dass hier immer genau der gleiche chemische Prozess sich abspielt, nichts weiter als: $H+ + OH- = H_2O$.

Anders bei der Neutralisation einer schwachen Säure mit einer starken Lauge. Die „Neutralisationswärme" von Essigsäure und Natronlauge beträgt z. B. bloss 13400 Kal. Das liegt daran, dass 300 Kal. zur Aufspaltung der undissoziierten

Essigsäure in ihre Ionen verbraucht werden, 300 Kal. sind also „Dissoziationswärme". In anderen Fällen ist der Dissoziationsprozess ein exothermer Vorgang, also mit Abgabe von Wärme verbunden (s. Kap. 14). Neutralisiert man z. B. die schwache Flussäure, *HFl*, mit Natronlauge, so werden 16270 Kal. frei, weil zu der Bildungswärme des Wassers aus seinen Ionen, zu den 13700 Kal., noch 2570 Kal. hinzukommen, die von der Aufspaltung der Flussäure in ihre Ionen herrühren.

Also thermisch ist der Neutralisationsprozess schwacher und starker Säuren mit schwachen und starken Laugen nicht identisch. Das zuletzt genannte Beispiel von der Flussäure zeigt übrigens, wie falsch es ist, die Stärke einer Säure nach ihrer Neutralisationswärme zu beurteilen. —

Dissoziationsgleichgewichte bei Salzen. Betrachten wir nun noch die Gleichgewichte bei den Salzen. Auch hier ist die Geltung der Guldberg-Waageschen Formel durch den Nachweis von Gleichgewichtsverschiebungen am einfachsten zu demonstrieren. Z. B. wasserfreies Kuprichlorid ist eine gelbe Verbindung, seine konzentrierte wässerige Lösung ist gelbgrün, die verdünnte blau wie alle verdünnten Kupfersalzlösungen, d. h. Lösungen, die Cu^{++} enthalten; man kann also annehmen: die $CuCl_2$-Moleküle sind gelb, die Cu-Ionen blau, die konzentrierte $CuCl_2$-Lösung gelbgrün wegen der subtraktiven Mischung von Blau und Gelb, die verdünnte Lösung blau wegen der vollständigen Dissoziation des Salzes. Diese Annahme lässt sich folgendermassen stützen: Geht man von der konzentrierten Lösung aus und fügt zu ihr Cl^- in Form von HCl hinzu, so wird das Gleichgewicht $K = \frac{[Cu^{++}] \cdot [Cl^-]^2}{[CuCl_2]}$ nach den undissoziierten $CuCl_2$-Molekülen hin verschoben, und die Lösung färbt sich gelb. Fängt man umgekehrt die Cl-Ionen aus der Lösung weg, indem man etwa Hg^{++} in Form des stark dissoziierten $Hg(NO_3)_2$ zufügt, das sich mit Cl^- zu dem kaum dissoziierten $HgCl_2$ verbindet, so färbt sich die Lösung mehr blau, weil das Gleichgewicht nun nach den Dissoziationsprodukten hin verschoben wird.

Dissoziation schwacher Säuren oder Basen in Gegenwart ihrer Salze. Wir werden später sehen, dass es für viele physiologische Versuche von Bedeutung ist, Lösungen von sehr geringer, aber bestimmter Wasserstoffionenkonzentration herzustellen. Dies geschieht am besten durch Mischen einer schwachen Säure oder Base mit einem ihrer Salze[1]). Fügen wir z. B. zu einer Essigsäurelösung von

[1]) Fels (nach Nernst), Zeitschr. f. Elektrochem. 1904, 208; v. Szily siehe Friedenthal, Zeitschr. f. Elektrochemie 1904, 113. Ferner: Sörensen, Biochem. Zeitschr. 21, 131 (1909) und L. Michaelis in Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden III (2), 1337. (1910); Sörensen, Ergebnisse der Physiologie 12, 393 (1912).

der Konzentration c_1 Natriumacetat in der Konzentration c_2. Auch jetzt wird das Dissoziationsgleichgewicht der Essigsäure durch die Gleichung:

$$\frac{[CH_3 . COO^-] . [H^+]}{[CH_3 . COOH]} = k = 1{\cdot}8 . 10^{-5} \text{ (siehe S. 112).}$$

definiert sein. Da nun bei Gegenwart ihrer Salze die Dissoziation der schwachen Essigsäure praktisch als vollständig zurückgedrängt gelten kann, so ist $[CH_3COOH] = c_1$, und da das Natriumacetat, wenigstens in einigermassen verdünnter Lösung, praktisch als vollständig dissoziiert anzusehen ist (s. S. 114), so ist $[CH_3COO^-] = c_2$. Demnach ist:

$$[H^+] = \frac{1{\cdot}8 . 10^{-5} . c_1}{c_2},$$

$[H^+]$ ist also in Essigsäure-Acetatgemischen einfach durch das Verhältnis von Essigsäure zu Natriumacetat normiert, und die folgende Tabelle zeigt, was für H^+-Konzentrationen bei geeigneter Mischung resultieren können:

Essigsäure / Na-Acetat	$[H^+]$
$^{32}/_{1}$	$5{\cdot}76 . 10^{-4}$
$^{16}/_{1}$	$2{\cdot}88 . 10^{-4}$
$^{8}/_{1}$	$1{\cdot}44 . 10^{-4}$
$^{4}/_{1}$	$0{\cdot}72 . 10^{-4}$
$^{2}/_{1}$	$0{\cdot}36 . 10^{-4}$
$^{1}/_{1}$	$1{\cdot}80 . 10^{-5}$
$^{1}/_{2}$	$0{\cdot}90 . 10^{-5}$
$^{1}/_{4}$	$0{\cdot}45 . 10^{-5}$
$^{1}/_{8}$	$0{\cdot}22 . 10^{-5}$
$^{1}/_{16}$	$0{\cdot}11 . 10^{-5}$
$^{1}/_{32}$	$0{\cdot}56 . 10^{-6}$
$^{1}/_{64}$	$0{\cdot}28 . 10^{-6}$

In ähnlicher Weise kann man sich eine Stufenfolge von $[OH^-]$ etwa durch Vermischen von Ammoniak und Ammoniumchlorid herstellen:

Ammoniumchlorid / Ammoniak	$[H^+]_{18^0}$	$[H^+]_{37^0}$
$^{32}/_{1}$	$1{\cdot}02 . 10^{-8}$	$4{\cdot}19 . 10^{-8}$
$^{16}/_{1}$	$0{\cdot}51 . 10^{-8}$	$2{\cdot}10 . 10^{-8}$
$^{8}/_{1}$	$0{\cdot}26 . 10^{-8}$	$1{\cdot}05 . 10^{-8}$
$^{4}/_{1}$	$0{\cdot}13 . 10^{-8}$	$0{\cdot}52 . 10^{-8}$
$^{2}/_{1}$	$0{\cdot}64 . 10^{-9}$	$0{\cdot}26 . 10^{-8}$
$^{1}/_{1}$	$0{\cdot}32 . 10^{-9}$	$0{\cdot}13 . 10^{-8}$
$^{1}/_{2}$	$0{\cdot}16 . 10^{-9}$	$0{\cdot}65 . 10^{-9}$
$^{1}/_{4}$	$0{\cdot}80 . 10^{-10}$	$0{\cdot}33 . 10^{-9}$
$^{1}/_{8}$	$0{\cdot}40 . 10^{-10}$	$0{\cdot}17 . 10^{-9}$
$^{1}/_{16}$	$0{\cdot}20 . 10^{-10}$	$0{\cdot}82 . 10^{-10}$
$^{1}/_{32}$	$1{\cdot}0 . 10^{-11}$	$0{\cdot}41 . 10^{-10}$

Dissoziationsgleichgewichte dieser Art spielen auch in den Organismen eine Rolle[1]). Die Kohlensäure ist z. B. eine schwache Säure, welche im Blut neben ihren stark dissoziierten Salzen, den Karbonaten vorkommt. Sei nun im Blut die Gesamtkonzentration an Kohlensäure, d. h. die Kohlensäure als freie Säure + der Kohlensäure in Form von Karbonat, gleich [Kohlensäure], die Konzentration der Karbonationen gleich [Karbonat$^-$], die der Wasserstoffionen gleich [H^+], dann lässt sich berechnen, wieviel Kohlensäure frei, wieviel als Karbonat gebunden im Blut enthalten ist, sobald man [H^+] kennt. Denn dann gilt, falls man die annähernd richtige Annahme macht, dass die Kohlensäure wie eine einbasische Säure dissoziiert (s. S. 121), die Gleichung:

$$k = \frac{[H^+] \,.\, [\text{Karbonat}^-]}{[\text{Kohlensäure}] - [\text{Karbonat}^-]}$$ [1])

und daraus folgt:

$$\frac{[\text{Karbonat}^-]}{[\text{Kohlensäure}]} = \frac{k}{k + [H^+]}.$$

Die Dissoziationskonstante der Kohlensäure k beträgt nun bei der Temperatur des Blutes von 38° nach Henderson $4{\cdot}2 \,.\, 10^{-7}$ (s. S. 188). [H^+] beträgt im Blut etwa $0{\cdot}4 \,.\, 10^{-7}$ (s. S. 183), dann ergibt sich also, dass etwa $^9/_{10}$ der Kohlensäure gebunden, als Karbonat, $^1/_{10}$ frei im Blut vorhanden sein muss.

Löslichkeit von Elektrolyten; das Löslichkeitsprodukt. Einer besonderen Erörterung bedarf noch die Gleichgewichtsverschiebung in konzentrierten Elektrolytlösungen bei Zusatz eines der Dissoziationsprodukte. Fügt man beispielsweise zu einer konzentrierten Lösung von Silberacetat Ag^+ in Form von Silbernitrat oder CH_3COO^- in Form von Natriumacetat, so fallen Kristalle von $Ag \,.\, CH_3OO$ aus. Es ist gleichgültig, ob vorher schon Kristalle von Silberacetat mit der konzentrierten Lösung in Berührung sind oder nicht. Dies Verhalten der Lösungen erinnert wieder ganz und gar an das von Gasen mit abnormer Dampfdichte (S. 87), und zwar von Gasen, die durch Sublimation eines festen Stoffes entstehen und mit dem festen Stoff in Berührung bleiben. $NH_2 \,.\, CO \,.\, ONH_4$, das carbaminsaure Ammonium, sublimiert z. B., und im gesättigten Dampf sind Spuren von $NH_2 \,.\, CO \,.\, ONH_4$-Molekülen neben den reichlich vorhandenen Dissoziationsprodukten NH_3 und CO_2 enthalten. Alle drei Molekülsorten sind bei einer bestimmten Tempe-

[1]) Siehe hierzu: Michaelis, Oppenheimers Handbuch der Biochemie, Ergänzungsband 1913, S. 10; ferner Lawrence Henderson, Ergebnisse der Physiologie 8, 274 u. 316 (1909).

ratur in ganz bestimmten maximalen Konzentrationen in dem Dampf anwesend, unabhängig von der Menge des festen Salzes. Sowie nun eines der Dissoziationsprodukte, NH_3 oder CO_2, dem Dampfe zugemischt wird, müssen durch Zurückdrängung der Dissoziation $NH_2 . CO . ONH_4$-Moleküle entstehen; deren maximale Dampftension wird überschritten, und es kommt zur Abscheidung von festem Stoff.

Ganz analog ist die Konzentration von undissoziiertem Silberacetat in dessen gesättigter Lösung bei bestimmter Temperatur eine bestimmte maximale, also eine konstante Grösse; jede Überschreitung derselben durch Dissoziationsrückgang muss Ausfallen von festem Salz, Bildung von „Bodenkörper", veranlassen. Danach kann man den Gleichgewichtszustand in einer konzentrierten Silberacetatlösung statt durch die Gleichung $K = \frac{[Ag^+].[CH_3COO^-]}{[Ag.CH_3COO]}$ auch durch $K = \frac{[Ag^+].[CH_3COO^-]}{k}$ darstellen und diese Gleichung umformen in:

$$Kk = K_1 = [Ag^+] . [CH_3COO^-].$$

$[Ag^+] . [CH_3COO^-]$ heisst das „Löslichkeitsprodukt" von Silberacetat, weil durch dieses die Grenze seiner Löslichkeit definiert ist. Jede Überschreitung des Löslichkeitsproduktes eines Elektrolyten, in unserem Fall also durch Zufügung von Ag^+ oder von CH_3COO^-, führt zur Niederschlagsbildung, jede Verkleinerung zur Auflösung von Bodenkörper.

Letzteres sei durch folgendes Beispiel illustriert: In der gesättigten Lösung des sehr schwer löslichen sauren weinsauren Kaliums, die mit festem Salz in Berührung ist, befinden sich neben den Molekülen die Ionen $K+$ und $HC_4O_6H_4^-$. Weinsäure ist nun eine schwache Säure; fügt man also zu der Lösung $H+$, z. B. in Form von HCl hinzu, so vermindert sich die Zahl der Weinsäureanionen, weil undissoziierte $C_4H_6O_6$ entsteht; das Löslichkeitsprodukt des Salzes ist dadurch unterschritten, weitere Moleküle müssen dissoziieren, dafür weitere Moleküle vom Bodenkörper her sich auflösen. So erklärt es sich, dass Zusatz einer starken Säure die Löslichkeit von saurem weinsauren Kalium erhöht.

Die Löslichkeit der Harnsäure und der harnsauren Salze. Diese Gesetzmässigkeiten beherrschen die in vieler Beziehung, in physiologischer wie auch in klinischer Hinsicht sehr wichtigen Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und ihrer Salze.

Die Harnsäure, $C_5H_4N_4O_3$, ist eine zweibasische Säure, d. h. aus jedem Molekül können $2\,H^+$ abdissoziieren und durch andere einwertige Kationen ersetzt werden. Solche zweibasischen Säuren zeigen, ebenso wie überhaupt alle Elektrolyte, deren Ionenarten verschieden stark geladen sind, häufig eine besondere Form der Dissoziation. Die Dissoziation erfolgt „stufenweise" (Ostwald). $CaCl_2$ dissoziiert z. B.

zuerst in $CaCl^+ + Cl^-$, dann erst $CaCl^+$ in Ca^{++} und Cl^-, H_2SO_4 zuerst in HSO_4^- und H^+, danach HSO_4^- in H^+ und $SO_4^=$. Oft bleibt die Aufspaltung bei der ersten Stufe stehen, und die betreffende Verbindung verhält sich dann wie eine aus einwertigen Ionen bestehende. Praktisch verläuft also die Dissoziation in Kationen (k) und Anionen (a) dann nach dem Schema:

$$k_2a^= \rightleftarrows k^+ + ka^-,$$

und das Massenwirkungsgesetz gibt demnach die Beziehung:

$$K = \frac{[k^+] \cdot [ka^-]}{[k_2a]}.$$

So verhalten sich z. B. manche schwache mehrbasische Säuren; nach der Abdissoziierung des ersten H^+ verhält sich bei ihnen offenbar der negative Rest selbst wie eine schwache Säure, deren Dissoziation durch die Anwesenheit der schon entstandenen H-Ionen verhindert wird. Die zweibasische Bernsteinsäure $COOH \cdot CH_2 \cdot CH_2COOH$ ist dafür ein gutes Beispiel; aus ihren Leitfähigkeiten lässt sich nach der für binäre Elektrolyte gültigen Gleichgewichtsformel eine Konstante $k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$ berechnen (Ostwald):

$\mu_\infty = 356$

$v =$ 16 Liter	$\mu_v =$ 11·40	$\alpha =$ 0·0320	$k =$ 6·62 . 10^{-5}
32 „	16·03	0·0450	6·62
128 „	31·28	0·0880	6·64
512 „	59·51	0·1675	6·59
2048 „	109·50	0·3082	6·71

Hier merkt man also von der Zweibasigkeit an den Dissoziationsverhältnissen gar nichts. Bei anderen etwas weniger schwachen zweibasischen Säuren kommt es dagegen bei erheblichen Verdünnungen, wenn also die Dissoziation in der ersten Stufe weit vorgeschritten ist, doch auch zur Dissoziation in der zweiten Stufe; dann äussert sich diese zweite Dissoziation alsbald am Emporgehen der nach der für die binären Elektrolyte geltenden Gleichung berechneten Konstanten, entsprechend der Annäherung an das Gleichgewicht ternärer Elektrolyte:

$$K = \frac{[k^+]^2 \cdot [a^=]}{[k_2a]}.$$

Dies lässt sich am Beispiel der Dissoziation der zweibasischen Weinsäure $COOH \cdot (CHOH)_2 \cdot COOH$ illustrieren:

$v =$ 16 Liter	$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} =$ 9·6 . 10^{-4}
64	9·8
128	9·9
256	10·3
1024	12·7
2048	17·9

Zu diesen zweibasischen schwachen Säuren gehört nun auch die Harnsäure, welche hauptsächlich die Ionen $C_5H_3N_4O_3^-$ und H^+, nur

in ganz unbeträchtlicher Menge auch das Ion $C_5H_2N_4O_3^{=}$ bildet. Die Gleichgewichtsverhältnisse liegen hier komplizierter, als zunächst vorauszusehen war, sie sind aber durch eine Anzahl wichtiger physikochemischer Messungen, welche besonders durch His und Paul[1]) angeregt wurden, klarer gelegt.

Die Harnsäure ist sehr schwer löslich; 1 Mol = 168·2 g löst sich bei 18° erst in 6640 Litern Wasser, die molekulare Konzentration der gesättigten Lösung ist also $^1/_{6640} = 0{\cdot}0001506$.

Die Leitfähigkeit $\mu_v = \mu_{6640}$ beträgt bei 18° 39·28, nach Abzug der Leitfähigkeit der 6640 Liter Wasser (siehe dazu S. 127) 32·24. μ_∞ ist in diesem Fall wie bei allen schwachen Säuren (siehe S. 113) auf indirektem Wege durch Rechnung zu finden; $\frac{\mu_v}{\mu_\infty}$ gibt dann α. Aus der Leitfähigkeit μ_{2337} von primärem harnsauren Natrium, die wegen der starken Dissoziation des Salzes annähernd gleich μ_∞ gesetzt werden kann, ergibt sich für die Wanderungsgeschwindigkeit von $C_5H_3N_4O_3^-$ $v = 21$; die Wanderungsgeschwindigkeit von $H^+ u_H$ beträgt nach Kohlrausch 318. μ_∞ für Harnsäure ist also $u_H + v_{C_5H_3N_4O_3} = 339$; α demnach gleich $\frac{\mu_{6640}}{\mu_\infty} = \frac{32{\cdot}24}{339} = 0{\cdot}095$. Harnsäure ist also in gesättigter wässeriger Lösung nur zu 9·5 % dissoziiert.

Die molekularen Konzentrationen der Moleküle und Ionen in der Lösung betragen danach:

$$[H^+] \text{ und } [C_5H_3N_4O_3^-] = 0{\cdot}0001506 \,.\, 0{\cdot}095 = 0{\cdot}0000143$$
$$[C_5H_4N_4O_3] = 0{\cdot}0001506 - 0{\cdot}0000143 = 0{\cdot}0001363.$$

Setzt man voraus, dass die Harnsäure im wesentlichen wie eine einbasische Säure dissoziiert, so müssen die Gleichungen bestehen:

$$K = \frac{[H^+] \,.\, [C_5H_3N_4O_3^-]}{[C_5H_4N_4O_3]} = \frac{[H^+]^2}{[C_5H_4N_4O_3]} = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}.$$

Setzen wir die durch Löslichkeits- und Leitfähigkeitsmessungen gefundenen Werte ein, so erhalten wir:

$$K = \frac{0{\cdot}0000143^2}{0{\cdot}0001363} = 15 \,.\, 10^{-7}.$$

Gudzent[2]) führte diese Messungen auch bei 37° durch, er fand:

---

[1]) His und Paul, Zeitschr. f. physiol. Chemie **31**, 1 u. 64 (1900).

[2]) Gudzent, Zeitschr. f. physiol. Chemie **60**, 25 (1909).

die Löslichkeit	=	0·00038 Mol in 1 l
den Dissoziationsgrad	=	7·5 %
die Dissoziationskonstante	=	$23 \cdot 10^{-7}$

Hiernach lässt sich im voraus berechnen, wie sich die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure durch starkes Ansäuern verschieben werden. Löst man Harnsäure bis zur Sättigung in normaler Salzsäure auf, die zu 78 % dissoziiert ist, so muss das Gleichgewicht zwischen Ionen und undissoziierten Molekülen seinen Ausdruck finden in der Gleichung:

$$K.[C_5H_4N_4O_3] = [H^+ + 0{\cdot}78].[C_5H_3N_4O_3^-],$$

oder wenn wir die bei 18° gefundenen Werte einsetzen und berücksichtigen, dass $[H^+] = [C_5H_3N_4O_3^-]$ ist:

$$0{\cdot}000\,001\,51 \,.\, 0{\cdot}000\,136\,3 = [H^+ + 0{\cdot}78] \,.\, [H^+].$$

Der sich ergebende Wert für $[H^+]$ ist so geringfügig, dass praktisch die Dissoziation als aufgehoben angesehen werden kann. Die Löslichkeit der Harnsäure muss also um den dissoziierten Betrag, d. h. um 9·5 % in normaler Salzsäure abnehmen, also 1 Mol statt in 6640 Litern erst in 7337 Litern sich lösen. His und Paul fanden in recht guter Übereinstimmung eine Löslichkeit von 1 Mol in 7137 Litern. Dies kann als ein Zeichen dafür genommen werden, dass Harnsäure wirklich, ähnlich wie etwa die Bernsteinsäure (S. 121), sich wesentlich als einbasische Säure verhält. Dafür gibt es auch noch andere Anhaltspunkte, die im folgenden gegeben sind.

Die für die Harnsäure bezeichneten Daten erhalten eine höhere physiologische Bedeutung erst zusammen mit der entsprechenden Angabe über die harnsauren Salze, speziell das primäre harnsaure Natrium, dasjenige Salz, das in Form von Konkrementen häufig in kranken Organen abgelagert wird. Warum sich nur das primäre Salz bildet, das wird später auseinandergesetzt werden. Möglich ist natürlich auch die Bildung des sekundären Salzes $C_5H_2N_4O_3Na_2$, aber nur unter ganz bestimmten Bedingungen. Für gewöhnlich verhält sich die Harnsäure, wie ja schon soeben wahrscheinlich gemacht wurde, als einbasische Säure, deren primäres Natriumsalz nach Art der Salze einwertiger organischer Säuren stark dissoziiert nach der Gleichung:

$$C_5H_3N_4O_3Na = C_5H_3N_4O_3^- + Na^+.$$

Das mit 1 Mol H_2O kristallisierende Salz ist schwer löslich. Nach Gudzent[1]) soll es in zwei ineinander umwandelbaren isomeren Formen

[1]) Gudzent, Zeitschr. f. physiol. Chemie **56**, 150 (1908), **60**, 38 (1909) u. **63**, 253 (1909).

vorkommen, welche sich durch ihre Löslichkeit voneinander unterscheiden; von der löslicheren „Laktamform“ lösen sich nach Gudzent bei 18° 0·0057 Mole, bei 37° 0·0102 Mole, von der schwerer löslichen Laktimform bei 18° 0·00375, bei 37° 0·0068 Mole. Die Löslichkeit des Natriumurats wird natürlich, entsprechend dem Massenwirkungsgesetz, durch Zusatz eines anderen *Na*-Salzes herabgesetzt. Das ist deshalb bemerkenswert, weil das Blutserum ebenso wie der Harn reichlich Na^+ enthält. His und Paul[1]) haben schon gezeigt, dass der Gehalt des Blutes an Kochsalz genügt, um die schon an und für sich geringe Löslichkeit des primären harnsauren Natriums in reinem Wasser auf weniger als den zehnten Teil herabzusetzen[2]). Auch direkte Experimente mit Blutserum haben ergeben, dass die Löslichkeit des Natriumurats sehr vermindert ist; statt 141 mg, wie in reinem Wasser, lösen sich in Serum nach Gudzent nur 5 mg, nach Bechhold und Ziegler[3]) sogar nur 2·5 mg.

Man kann nun nach Bechhold und Ziegler statt einer herabgesetzten eine erheblich gesteigerte Löslichkeit der Harnsäure im Serum im Verhältnis zum Wasser erhalten, wenn man nicht vom Natriumurat als Bodenkörper ausgeht, sondern wenn man freie Harnsäure mit Serum schüttelt und dessen Alkali zur Neutralisation benutzt. Bechhold und Ziegler fanden so, dass bei 37° in 1 Liter Serum 500 mg und mehr Harnsäure aufgelöst werden können. Diese von Bechhold sogenannte „Überfüllung“ des Serums mit Harnsäure wird von Schade und Boden[4]) auf die Bildung kolloider Harnsäure bezogen. Schade und Boden beobachteten nämlich, dass, wenn man Harnsäure unter Erwärmen in

---

[1]) His und Paul, Pharmazeut. Zeitung 1900.

[2]) Die Löslichkeitserniedrigung lässt sich berechnen, wenn man die Löslichkeit m_0 in reinem Wasser, den zugehörigen Dissoziationsgrad α_0, und die Konzentration der Ionen des zugesetzten zweiten Elektrolyten x kennt; dann ist auch α, der Dissoziationsgrad nach dem Zusatz, bekannt, und es gilt nun, wie sich leicht zeigen lässt, die Gleichung:

$$m\alpha(m\alpha + x) = (m_0\alpha_0)^2,$$

woraus m, die Löslichkeit nach dem Zusatz, zu berechnen ist [siehe Nernst, Theoret. Chem., 7. Aufl. (1913), 566]. — Es sei noch erwähnt, dass der Einfluss der Phosphorsäure auf die Löslichkeit von Harnsäure und harnsauren Salzen zum Zweck der Aufklärung der Dissoziationsverhältnisse im Harn neuerdings von W. E. Ringer genau untersucht wurde [Zeitschr. f. physiol. Chemie **67**, 332 (1910)].

[3]) Bechhold u. Ziegler, Biochem. Zeitschr. **20**, 189 (1909) u. **24**, 146 (1910); ferner Gudzent, ebenda **23**, 275 (1909).

[4]) Schade u. Boden, Zeitschr. f. physiol. Chemie **83**, 347 (1913). Siehe dazu auch Lichtwitz, ebenda **84**, 416 (1913) u. Schade u. Boden, ebenda **86**, 238 (1913).

Wasser löst, indem man Alkali in kleinen Portionen derart zufügt, dass eine ausgesprochen alkalische Reaktion nie zustande kommt, man sehr stark übersättigte, bis 2%ige Lösungen erhält, welche beim Abkühlen oder bei Zusatz eines neutralen Salzes zu einer steifen glasigen, durchsichtigen Gallerte erstarren, die äusserlich das Ansehen der bekannten Gallerten hat, welche von gewissen organischen Kolloiden, wie Gelatine, Agar u. a. gebildet werden. Aus den Gallerten scheidet sich dann nach kürzerer oder längerer Zeit ein kristallinisches Sediment von Harnsäure ab. Die Bildung der Gallerte ist ja nun an sich noch kein ausreichendes Kriterium für die Existenz einer kolloiden Modifikation. Denn es gibt Gallerten mit den typischen mechanischen Eigenschaften derselben, bei denen man ein wichtiges Kennzeichen des Kolloidzustandes, den Mangel einer scharfen Abgrenzbarkeit zwischen Homogenität und Heterogenität, durchaus vermisst. So wurden kürzlich von Flade[1]) Gallerten von malonsaurem Baryum beschrieben, die, mikroskopisch und ultramikroskopisch untersucht, das Bild eines Filzwerkes feiner, scharf konturierter Kristallnadeln boten. Ähnliches ist für Seifengallerten beschrieben worden, und selbst die Gerinnsel, welche bei der Bildung des Fibrins aus der typisch kolloiden Eiweisslösung des Blutplasmas entstehen, erwiesen sich bei Untersuchung im Dunkelfeld als aus zarten, biegsamen Nädelchen zusammengesetzt[2]). Auf der andern Seite zeigt eine Gelatinegallerte nach den Untersuchungen von Zsigmondy und Bachmann (siehe Kap. 7) an Mikrostruktur bei gewissen Konzentrationen nur wenige Submikronen, oder es sind sogar nur unsichtbare, auf indirektem Wege erschlossene Amikronen vorhanden. Die Harnsäuregallerten ähneln nun nach den Angaben von Schade und Boden viel eher diesen Gelatinegallerten, als den kristallinischen. Sie erweisen sich statt aus Kristallen aus kleinsten Tröpfchen zusammengesetzt, welche alle Abstufungen des Durchmessers bis ins Gebiet des Ultramikroskopischen haben können, und auch die übersättigten Lösungen der Harnsäure im Serum, welche tagelang stabil sein können, enthalten die Harnsäure in Tröpfchen von eventuell amikroskopischem Durchmesser. Gerade diese Erscheinungen der ganz verschiedenen, groben bis molekularen Dispersion geben aber, wie die spätere Erörterung der Kolloidchemie lehren wird (siehe Kap. 7), Schade und Boden in der Tat ein Recht, ihre Harnsäuresysteme den Kolloiden zu vindizieren, wenn auch ihren Harnsäurelösungen die den sonst bei manchen organischen Kolloiden vorhandenen Eigenschaften,

---

[1]) Flade, Zeitschr. f. anorgan. Chem. 82, 173 (1913).

[2]) Stübel, Verhandl. 9. internat. Physiologen-Kongress. Groningen 1913.

wie gesteigerte Viskosität, verringerte Oberflächenspannung, Tyndallphänomen, fehlten[1]).

Auch der Einfluss anderer als der *Na*-Ionen auf die Löslichkeit der Urate lohnt einer kurzen Besprechung, im Hinblick auf gewisse therapeutische Massnahmen.

Verhältnismässig leicht löslich ist z. B. bekanntlich das saure harnsaure Lithium; deshalb werden lithiumhaltige Mineralwässer an Gichtkranke verabreicht. Dass diese Therapie wenig rationell ist, lässt sich mit His und Paul etwa in folgender Weise darlegen: Die Gichtkonkremente sind in Berührung mit einer konzentrierten Lösung von primärem Natriumurat, in welcher, wenn wir für den Moment die gelösten Plasmabestandteile unberücksichtigt lassen, neben den undissoziierten Molekülen nur die Ionen vorhanden sein mögen in Konzentrationen, die dem Löslichkeitsprodukt des Salzes entsprechen. Wenn nun zu dieser Lösung geringe Mengen eines Lithiumsalzes hinzugefügt werden, wie es dem therapeutischen Vorgehen entspricht, so bedeutet das nur das Hinzukommen von einigen Lithiumionen, die nicht einmal auf die Bestandteile der Lösung, noch weniger auf das Ungelöste irgend eine Wirkung haben. Es entspricht das ungefähr der Indifferenz zweier Lösungen stark dissoziierter Elektrolyte, die völlig reaktionslos sich miteinander vermischen; wenn man z. B. verdünnte Lösungen von *NaCl* und *KJ* zusammengiesst, so zeigt sich keine Spur einer Wärmetönung als Ausdruck eines chemischen Vorgangs; es bleibt ja auch tatsächlich alles beim alten, die Ionen $Na+$, $Cl-$, $K+$ und $J-$ existieren nach wie vor frei nebeneinander. Früher wunderte man sich über diese „Thermoneutralität der Salzlösungen" (G. H. Hess); nach der Ionentheorie ist sie selbstverständlich. Ebenso ist es, wenn ein Lithiumsalz im Blut gelöst wird, und diese Lösung sich in der Nachbarschaft der Konkremente mit dem Gewebswasser mischt. Eine Änderung tritt nur ein, wenn grosse Mengen von Lithiumsalz, wie sie in den Lithiumquellen niemals auch nur annähernd zu Gebote stehen, zu der Uratlösung zugesetzt werden; aber dann ist der Effekt dem erwünschten gerade entgegengesetzt. In der gesättigten Lösung des sauren harnsauren Natriums herrscht ein Gleichgewichtszustand:

$$[Na+] \cdot [C_5H_3N_4O_3-] = [C_5H_3N_4O_3Na]\, k = k_1 k = K.$$

$[Na+ \cdot [C_5H_3N_4O_3-]$ ist das Löslichkeitsprodukt des Salzes; da es stark dissoziiert ist, so ist der konstante Wert für die Konzentration des undissoziierten Urats k_1 relativ klein. Werden der Lösung sehr viele *Li*-Ionen zugesetzt, so entstehen undissoziierte Moleküle des primären Lithiumurats; damit ist durch das Wegfangen von Harnsäureanionen $[C_5H_3N_4O-_3]$ verringert, also das Gleichgewicht gestört, es muss neues Natriumurat dissoziieren, und neues sich deshalb auch lösen; die eben entstandenen Anionen treten wiederum mit $Li+$ zusammen und so fort, bis das Löslichkeitsprodukt $[Li+] \cdot [C_5H_3N_4O_3-]$ überschritten ist, und nun auch Lithiumurat, neben dem Natriumsalz, ausfällt; und das geschieht so lange, als das Produkt der Konzentrationen von $Li+$ und $C_5H_3N_4O_3-$ noch grösser ist als das Löslichkeitsprodukt des sauren harnsauren Lithiums. Dann ist ein Gleichgewicht einge-

[1]) Siehe auch: Lichtwitz, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **64**, 114 (1910); Lichtwitz u. Rosenbach, ebenda **61**, 112 (1909). Siehe auch Kap. 7.

Anmerkung bei der Korrektur: Nach kürzlich von Gudzent veröffentlichten Beobachtungen [Zeitschr. f. physiolog. Chemie **89**, 253 (1913)] fehlt den übersättigten wässerigen Lösungen frisch bereitet das Kennzeichen der Zurückhaltung durch ein Ultrafilter.

treten, und in der Lösung befinden sich nun noch viele Lithiumionen, mehr Natriumionen als vorher, weil ja Natriumurat in Lösung ging, dagegen wenig Harnsäureanionen, da nur so die Gleichungen $[Na+] \cdot [C_5H_3N_4O_3-] = K$ und $[Li+] \cdot [C_5H_3N_4O_3-] = K_1$ erfüllt sein können, und endlich daneben, entsprechend der starken Dissoziation der sauren Urate, wenig undissoziierte Uratmoleküle. Die Löslichkeit der harnsauren Salze hat also schliesslich abgenommen anstatt zugenommen[1]).

Mit der Verabreichung der Alkalien im allgemeinen, nicht bloss von Lithium, bei Ablagerungen von Uraten hat man auch bezweckt, das Blut alkalischer zu machen, weil man wusste, dass die Urate sich in „fixem Alkali", z. B. in Natronlauge, unter Bildung der sekundären Urate leicht lösen. Wenn auch gegen diesen Gedankengang allerlei einzuwenden wäre (siehe z. B. S. 187ff.), so ist es doch von Interesse, den tatsächlichen Lösungsvorgang bei Zusatz von $NaOH$ etwas eingehender zu besprechen, weil er ein Paradigma für sehr wichtige Prozesse abgibt, die uns weiterhin angehen. Wenn man das sekundäre Salz, $C_5H_2N_4O_3Na_2$, im Wasser auflöst, so dissoziiert es in $C_5H_2N_4O_3=$ $+ 2Na+$. Zu diesen kommen nun noch die Ionen des Wassers hinzu, die wir bisher unberücksichtigt liessen.

Die Dissoziation des Wassers und die hydrolytische Dissoziation. Wasser besteht nämlich nicht bloss aus Wassermolekülen, sondern diese sind in allerdings ausserordentlich schwachem Masse in $H+ + OH-$ dissoziiert. Deshalb ist reinstes Wasser auch kein vollkommenes Dielektrikum, sondern wenn sich 1 Liter Wasser zwischen Elektroden von 1 cm Abstand befindet, so beträgt dessen Leitfähigkeit bei 18° 385.10^{-7} reziproke Ohm (Kohlrausch und Heydweiller)[2]). Wäre in dem Liter Wasser je 1 g-Ion $H+$ und $OH-$ enthalten, so würde (nach S. 101) die Leitfähigkeit $u_H + v_{OH} = 318 + 174 = 492$ betragen: es sind darum nur $\frac{385 \cdot 10^{-7}}{492} = 0{\cdot}8.10^{-7}$ g-Ion vorhanden, also in 12 Millionen Litern erst 1 g Wasserstoff in Ionenform. Die Dissoziationskonstante des Wassers beträgt also, da man die Konzentration der Moleküle $[H_2O]$ als konstant ansetzen kann, $[H+] \cdot [OH-] = 0{\cdot}64 \cdot 10^{-14}$ [3]).

Wenn nun aus der Dissoziation des sekundären Urats $C_5H_2N_4O_3=$ resultiert, so ist sofort das Produkt aus der Konzentration dieser und der $H+$-Ionen des Wassers zu gross, als dass beide so nebeneinander

[1]) Über die Einflüsse der Alkali- und Erdalkalisalze auf die Löslichkeit der Urate im Blutserum siehe Bechhold u. Ziegler, Biochem. Zeitschr. **20**, 189 (1909).

[2]) Kohlrausch u. Heydweiller, Wiedemanns Annalen **53**, 209 (1894); Zeitschr. f. physik. Chemie **14**, 317 (1894).

[3]) Dieser enorm niedrige Wert, dem man gerade wegen seiner Kleinheit vielleicht nicht viel Vertrauen entgegenbringen möchte, lässt sich auf verschiedenen von dem angegebenen unabhängigen Wegen wieder gewinnen (siehe S. 164).

existieren könnten, es erfolgt die Reaktion $C_5H_2N_4O_3^{=} + H^+ = C_5H_3N_4O_3^-$. Wir sahen ja vorher schon gelegentlich der Besprechung der Dissoziationsverhältnisse der Harnsäure, dass die sekundären Urationen $C_5H_2N_4O_3^{=}$ jedenfalls nur in Spuren auftreten, dass sich also $C_5H_3N_4O_3^-$ wie eine ausserordentlich schwache Säure verhält, die kaum in die Ionen $C_5H_2N_4O_3^{=} + H^+$ dissoziiert, und deren Dissoziation daher schon durch minimale Mengen von H^+ gehemmt werden kann. Fangen nun bei der Dissoziation des sekundären Natriumsalzes die reichlich entstehenden $C_5H_2N_4O_3^{=}$-Ionen die H^+-Ionen des Wassers fort, dann ist das Gleichgewicht $[H^+].[OH^-] = k$ gestört; es müssen neue H_2O-Moleküle nachdissoziieren, deren H^+ wieder weggefangen wird, während das OH^- übrig bleibt, und so fort.

Die entstehenden einwertigen $C_5H_3N_4O_3^-$-Ionen vereinigen sich aber andererseits gleich wieder mit Na^+ zu Molekülen des primären Salzes, das schliesslich ausfällt. Und das geht so fort, bis den Gleichungen:

$$\frac{[C_5H_2N_4O_3^{=}].[H^+]}{[C_5H_3N_4O_3^-]} = k_1, \quad \frac{[C_5H_3N_4O_3^-].[Na^+]}{[C_5H_3N_4O_3Na]} \text{ und } [H^+].[OH^-] = k$$

genügt ist.

So ist also das sekundäre Salz in wässeriger Lösung gar nicht beständig, sondern wandelt sich unter Bildung von $NaOH$ oder richtiger unter Zurücklassung von Na^+ und OH^- in das primäre um.

Aus dieser Betrachtung ergibt sich aber auch gleichzeitig die Bedingung für die Existenzfähigkeit des sekundären Urats. Setzt man von vornherein zum Wasser Natronlauge, dann drängen, damit die Gleichung $c_H . c_{OH} = k$ erfüllt bleibt, die OH^- die Dissoziation des Wassers so weit zurück, dass neben der verschwindenden Menge von restierenden H^+ die $C_5H_2N_4O_3^{=}$ bestehen können. Und ferner ergibt sich leicht, dass sich das schwer lösliche primäre Salz in starker $NaOH$ lösen muss. Begreiflicherweise lässt sich aber diese Methode der Konkrementlösung im Organismus nicht verwenden.

Das prinzipiell Wichtige an diesen zuletzt geschilderten Vorgängen liegt in der Beteiligung des Wassers. Man bezeichnet solche Reaktionen als „hydrolytische“ Dissoziationen. Sie kommen immer zustande, wenn die freien Ionen einer schwachen Säure oder einer schwachen Base auftreten; in dem besprochenen, etwas komplizierten Beispiel fungieren die einwertigen Anionen als schwache Säure. Einfacher liegen die Verhältnisse bei der Reaktion:

$$KCN + H_2O = KOH + HCN.$$

HCN ist eine ganz schwache Säure, die kaum dissoziiert (S. 115);

die bei der Auflösung von KCN frei werdenden Cyanionen vereinigen sich darum mit den Wasserstoffionen des Wassers, das weiter und weiter in $H^+ + OH^-$ dissoziiert.

Das Wesentliche dieser hydrolytischen Spaltung ist daher ausgedrückt durch die Gleichung:

$$CN^- + H_2O = HCN + OH^-.$$

Die entstehende Lösung reagiert also durch die Hydroxylionen stark alkalisch, wie alle Lösungen von Salzen, die aus einer sehr schwachen Säure und einer starken Base entstanden sind. Und in entsprechender Weise ergibt sich, dass die Lösungen von Salzen aus einer starken Säure und einer sehr schwachen Base sauer reagieren müssen.

Der Grad der Hydrolyse und die Bedingungen für seine Grösse lassen sich nach Ostwald leicht berechnen. Denn natürlich verläuft die Reaktion nicht etwa vollständig im Sinne der Gleichung von links nach rechts bis zum Aufbrauch von sämtlichen CN-Ionen, sondern sie bleibt nach kurzer Zeit stehen. Bleiben wir bei der Hydrolyse von KCN, so gelten die Gleichungen:

$$\frac{[H^+].[CN^-]}{[HCN]} = k_1 \quad \text{und} \quad [H^+].[OH^-] = k.$$

Durch Division ergibt sich:

$$\frac{[OH^-][HCN]}{[CN^-]} = \frac{k}{k_1} \quad \text{oder} \quad \frac{[OH^-]^2}{[CN^-]} = \frac{k}{k_1};$$

denn $[OH^-]$ und $[HCN]$ sind, wie die aufgestellten Reaktionsgleichungen zeigen, einander gleich; $[CN^-]$ ist wegen der praktisch vollständigen Dissoziation des Kaliumcyanids und wegen der Unbeträchtlichkeit der Hydrolyse, welche selbst bei 0·1-norm. Lösungen 1·1% nicht überschreitet [Shields][1]), der angewandten Konzentration des Salzes gleichzusetzen. Wenn man also die Dissoziationskonstante des Cyanwasserstoffes kennt, so kann man $[OH^-]$, d. h. den Grad der Hydrolyse in einer Lösung von bestimmter Konzentration berechnen, und umgekehrt, wenn man $[OH^-]$ mit Hilfe einer der später (Kap. 5) zu erörternden Methoden misst, welche das hydrolytische Gleichgewicht nicht stören, so kann man auch k berechnen. Der Grad der Hydrolyse ist, wie sich unmittelbar aus der Gleichung ergibt, umso grösser, je kleiner k_1 ist, also allgemein, je schwächer eine Säure oder, bei analogen Berechnungen, je schwächer eine Base ist. Und er ist im allgemeinen relativ

[1]) Shields, Zeitschr. f. physik. Chemie 12, 167 (1893).

umso grösser, je verdünnter die Lösung des Salzes ist; denn setzt man etwa in der Gleichung für das Cyankalium statt eines bestimmten Wertes für $[CN^-]$ nur seinen vierten Teil, so braucht man $[OH^-]$ nur um die Hälfte zu verkleinern, um der Gleichung Genüge zu tun.

Solche hydrolytischen Dissoziationen sind wegen des häufigen Vorkommens von schwachen Säuren und schwachen Basen in fast allen Fällen die Ursache für das Auftreten saurer oder alkalischer Reaktion in den Sekreten oder Exkreten der Organismen. Besonders oft kommt dabei das Gleichgewicht zwischen Kohlensäure und den Alkalikarbonaten in Betracht. Aus diesem Grunde sind folgende Angaben über die Hydrolyse von Karbonat- und Bikarbonat-Lösungen nach F. Auerbach und Pick[1]) von Interesse:

Natriumkarbonat Mol pro l	Millimol OH^- pro l bei 18°	Hydrolyse in Prozenten	Millimol OH^- pro l bei 25°	Hydrolyse in Prozenten
0·2	2·6	1·3	3·4	1·7
0·1	2·2	2·2	2·9	2·9
0·05	1·7	3·5	2·3	4·5
0·01	0·87	8·7	1·13	11·3
0·005	0·62	12·4	0·80	16
0·001	0·27	27	0·34	34

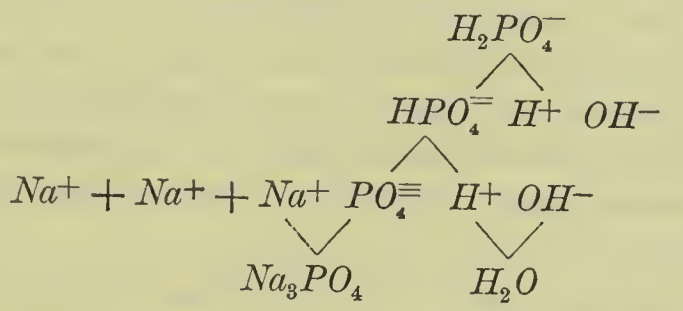
In Bikarbonatlösungen ist nach Auerbach und Pick die OH^--Konzentration in einem weiten Konzentrationsbereich unabhängig von der Konzentration des Bikarbonats und beträgt $\frac{k}{\sqrt{k_1 \cdot k_2}}$, wo k die Dissoziationskonstante des Wassers, $k_1 = \frac{[H^+] \cdot HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$ die erste, $k_2 = \frac{[H^+] \cdot [CO_3^=]}{[HCO_3^-]}$ die zweite Dissoziationskonstante der Kohlensäure. $[OH^-]$ beträgt danach in Bikarbonatlösungen bei 18° 0·0015 Millimol pro l, bei 25° 0·0025.

Physikochemie des Titrierverfahrens. Es braucht wohl kaum erwähnt zu werden, dass das Titrationsverfahren für die Ermittlung dieser Hydrolysengrade und der aus der Hydrolyse resultierenden Hydroxylkonzentrationen, nicht zu brauchen ist. Denn aus denselben, früher erörterten Gründen (S. 116), aus denen eine $^1/_{10}$-norm. Essigsäure gerade so viel Natronlauge zu ihrer Neutralisation erfordert, wie eine $^1/_{10}$-norm. Salzsäure, obgleich jene viel schwächer ist, viel weniger sauer reagiert (etwa gegen Lackmuspapier), viel weniger Wasserstoffionen ent-

[1]) F. Auerbach und Pick, Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundheitsamte 38, 243 (1911).

hält, als diese, aus denselben Gründen wird auch ein Quantum $^1/_{10}$-norm. Natriumkarbonat oder Natriumphosphat von der gleichen Menge Salzsäure neutralisiert, wie dasselbe Quantum einer $^1/_{10}$-norm. Natronlauge. Der Hydroxylionengehalt als Mass der Alkaleszenz, der Wasserstoffionengehalt als Mass der Azidität kann also titrimetrisch nicht bestimmt werden. Ich komme auf diese für die Untersuchung der organischen Flüssigkeiten sehr wichtige Angelegenheit später noch eingehend zu sprechen (S. 175ff.). Wir werden dann den Wert der massanalytischen und der physikochemischen Methoden gegeneinander abzuwägen haben. An dieser Stelle soll nur ganz im allgemeinen das Titrationsverfahren noch von einem physikochemischen Standpunkt aus betrachtet werden.

Gehen wir für die folgenden Überlegungen von den weit verbreiteten und wichtigen Phosphaten, speziell vom tertiären Natriumphosphat, Na_3PO_4, aus. Wenn man es auflöst, so gestaltet sich die elektrolytische und hydrolytische Dissoziation nach dem folgenden Schema:



oder in Form einer gewöhnlichen Reaktionsgleichung geschrieben:

$$Na_3PO_4 + 2\,H_2O = NaH_2PO_4 + 2\,NaOH.$$

Dies Verhalten erklärt sich aus dem der Phosphorsäure. H_3PO_4 ist eine dreibasische Säure, die sich im wesentlichen aber wie eine zweibasische verhält, von der nämlich das erste H^+ leicht abdissoziiert, das zweite schon schwerer, und das dritte schliesslich fast gar nicht. H_3PO_4 dissoziiert also stark in $H^+ + H_2PO_4^-$; $H_2PO_4^-$ verhält sich wie eine schwächere Säure und dissoziiert dementsprechend schwach in $H^+ + HPO_4^=$, $HPO_4^=$ endlich dissoziiert wie eine ausserordentlich schwache Säure kaum in $H^+ + PO_4^{\equiv}$. Deshalb ist, wie das Schema es zeigt, $PO_4^{\equiv}$ ganz unbeständig, $HPO_4^=$ ist schon stabiler, und $H_2PO_4^-$ fast beständig.

Man wird fragen, woher man das weiss. Zunächst einmal: wenn man primäres Natriumphosphat auflöst, so erhält man eine Lösung mit den Ionen Na^+ und $H_2PO_4^-$, welche sehr schwach sauer ist; eine Lösung von Na_2HPO_4 dagegen reagiert schwach alkalisch durch die Re-

aktion $HPO_4^= + H_2O = H_2PO_4^- + OH^-$, die von Na_3PO_4 stark alkalisch[1]). Aus dem Grad der Hydrolyse von sekundärem Natriumphosphat berechnet sich (siehe S. 129) die Konstante des Gleichgewichtes:

$$k = \frac{[H^+] . [HPO_4^=]}{[H_2PO_4^-]}$$

zu etwa $2 . 10^{-7}$ bei 18° und zu $2{\cdot}4 . 10^{-7}$ bei 37° (Walker und Abbott[2]).

Ferner kann man den Charakter der Phosphorsäure H_3PO_4 als einer starken einbasischen Säure, den von $H_2PO_4^-$ als einer schwächeren einbasischen Säure auch titrimetrisch enthüllen, hier also die Dissoziationsverhältnisse zweier nebeneinander vorhandenen Säuren ermitteln, die mit den physikochemischen Methoden, von denen später die Rede sein soll, nicht ohne weiteres eruierbar wären, weil es sich da nur um die Bestimmung der Gesamtheit der Wasserstoff- (resp. Hydroxyl-) ionen handelt:

Theorie der Indikatoren. Ermöglicht wird dies durch Titration mit zwei verschiedenen Indikatoren, eine lange bekannte Tatsache, die aber erst in neuerer Zeit durch Ostwald mit Hilfe physikochemischer Grundsätze erklärt worden ist. Wegen der vielfachen Anwendung der Indikatoren in biologischen Untersuchungen sei das Theoretische hier kurz besprochen.

Indikatoren sind nach Ostwald schwache Säuren oder schwache Basen, deren undissoziierte Moleküle anders gefärbt sind als die Ionen[3]). Im Gebrauch sind im allgemeinen nur die schwachen Säuren, von denen ganz schwache, wie Phenolphtaleïn, zur Titration von allen Säuren und von starken Basen brauchbar sind, und etwas stärkere, wie Methylorange oder *p*-Nitrophenol, zur Titration von allen Basen und von starken Säuren.

---

[1]) In einer $^1/_{15}$-mol. Lösung von NaH_2PO_4 ist $[H^+] = 3 . 10^{-5}$, in einer $^1/_{15}$-mol. Lösung von Na_2HPO_4 $[H^+] = 5 . 10^{-9}$. [Nach Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131 (1909).]

[2]) Siehe Lawrence J. Henderson, Ergebn. der Physiol. **8**, 254 (1909).

[3]) Häufig ist mit der Änderung der Dissoziation nach Stieglitz, Hantzsch u. a. eine intramolekulare Umlagerung verknüpft, welche erst den Farbwechsel bedingt. Vgl. A. Thiel, Der Stand der Indikatorenfrage. Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge Bd. 16 (1911). Dazu kommt nach Wolfgang Ostwald (Kolloidzeitschr. **10**, 97 1912) eine Änderung im Lösungszustand insofern, als die Änderung der Reaktion noch häufig mit einem Übergang des Indikators aus dem Kolloidzustand in den Zustand echter Lösung und umgekehrt verbunden ist. Siehe dazu Kapitel 7.

Fügt man z. B. Methylorange, dessen Ionen gelb, und dessen undissoziierte Moleküle rot sind, zu einer Lösung von Phosphorsäure, so wird durch die vielen H^+ die Dissoziation des Indikators stark zurückgedrängt, die Lösung ist rot. Ausser den Farbstoffmolekülen sind in der Lösung im wesentlichen enthalten:

$$\begin{array}{l} HPO_4^= \; H^+ \\ \diagdown\!\diagup \\ H_2PO_4^- \; H^+ \\ \diagdown\!\diagup \\ H_3PO_4. \end{array}$$

Fügt man nun $NaOH$ hinzu, so vereinigen sich H^+ und OH^- zu Wasser, Na^+ tritt an Stelle von H^+ wie bei einer starken Säure, etwa HCl. Solange reichlich H^+ verhanden ist, ist die Dissoziation $H_2PO_4^- = HPO_4^= + H^+$ nur geringfügig; mit der Fortnahme von H^+ durch das OH^- spaltet sich aber mehr und mehr $H_2PO_4^-$ auf, damit das Gleichgewicht:

$$k = \frac{[HPO_4^=] \cdot [H^+]}{[H_2PO_4^-]}$$

ungestört bleibt. Schliesslich, wenn H^+ nur noch in einer gewissen Konzentration vorhanden ist, dann reicht es nicht mehr aus, um die Dissoziation des Methylorange vollkommen zurückzudrängen, es entstehen die gelben Anionen statt der roten Moleküle oder neben ihnen, und ein Tropfen der starken Base $NaOH$ kann genügen, um den Farbenumschlag herbeizuführen. Aber auch jetzt noch ist ein Überschuss an H^+-Ionen in der Lösung vorhanden, welcher aus der Dissoziation der einwertigen Phosphorsäureanionen resultiert. Dabei gleicht, dem Laugentiter nach, die Lösung jetzt einer reinen Lösung von NaH_2PO_4, welche ebenfalls gegen Methylorange neutral reagiert. Der Grund dafür ist der, dass die Dissoziationskonstante von Methylorange grösser ist als diejenige der Säure $H_2PO_4^-$. Darum kann man mit Methylorange nur das erste Wasserstoffatom der Phosphorsäure titrieren.

Anders mit Phenolphtaleïn. Während Methylorange in einer Lösung von NaH_2PO_4 die orangegelbe Ionenfarbe zeigt, ist Phenolphtaleïn noch undossiziiert, farblos. Und erst nachdem durch weiteren Zusatz von Natronlauge unter Aufspaltung von $H_2PO_4^-$ in $HPO_4^=$ und H^+ die H^+-Konzentration so weit herabgesetzt ist, dass die Konzentration an OH^- in der Lösung über die H^+-Konzentration überwiegt, erst dann können die roten Phenolphtaleïnanionen auftreten (siehe auch S. 176).

Umgekehrt verhalten sich die zwei genannten Indikatoren gegenüber Basen; Phenolphtaleïn ist für schwache Basen so unbrauchbar, wie Methylorange für die

schwachen Säuren. Titriert man z. B. Salzsäure mit Ammoniak statt mit Natronlauge, so entsteht zunächst reichlich NH_4Cl; wenn dann der Neutralisationspunkt eben überschritten wird, und eben ein Überschuss von Ammoniak auftritt, so wird die Dissoziation der an und für sich schon schwachen Base $NH_4 . OH$ durch die Anwesenheit reichlicher Mengen des gebildeten Ammoniumsalzes noch zurückgedrängt, und nur sehr allmählich fängt mit wachsendem Ammoniumüberschuss die schwache Indikatorsäure an, zu dissoziieren und mit ihren roten Anionen die eingetretene Neutralisation anzuzeigen. Der Neutralisationspunkt wird also nicht, so wie es sein sollte, durch einen plötzlichen deutlichen Farbenumschlag angezeigt. Hier leisten nur stärkere Säuren, wie Methylorange, dieselben Dienste als Indikatoren.

Man ersieht aus all dem, dass der Farbumschlag der verschiedenen Indikatoren ein einfaches Mittel an die Hand gibt, Wasserstoffionenkonzentrationen zu messen. Hiervon wird später (siehe S. 167 ff.) ergiebig die Rede sein.

Die amphoteren Elektrolyte. Zum Schluss sei nun noch eine eigenartige Dissoziationsform erwähnt, welche sich gerade bei einer grossen Zahl von Komponenten des Organismus vorfindet. Sie betrifft die sogenannten „amphoteren Elektrolyte“ oder „Ampholyte“. Darunter versteht man nach Bredig[1]) Körper, welche sowohl Wasserstoff- wie Hydroxylionen abzudissoziieren vermögen, welche also sowohl Säuren wie Basen sind. Ihre Dissoziation kann nach folgenden Gleichungen verlaufen:

1. $HROH = HR^+ + OH^-$,
2. $HROH = H^+ + ROH^-$,
3. $HROH = H^+ + R\pm + OH^- = R\pm + H_2O$.

Je nachdem der Ampholyt mehr Base oder mehr Säure ist, wird die erste oder die zweite Form der Dissoziation vorherrschen. Besonders charakteristisch ist das Auftreten des Ions $R\pm$, das, wegen seiner Doppelnatur eines Anions und Kations zugleich, als „Zwitterion“ (F. W. Küster) bezeichnet wird und seiner Entstehungsart nach als „inneres Anhydrid“ oder „inneres Salz“ (Bredig) aufgefasst werden kann. Charakteristisch ist auch, dass, wie aus den drei Dissoziationsgleichungen folgt, die Lösungen der Ampholyte den Strom gut leiten und dabei doch einen osmotischen Druck haben können, als wären sie Lösungen von Nichtleitern.

---

[1]) Bredig, Zeitschr. f. Elektrochem. 6, 33 (1899). Ferner: Winkelblech, Zeitschr. f. physik. Chemie 36, 546 (1901); Walker, ebenda 49, 82 (1904); Kanitz; Zeitschr. f. physiol. Chemie 47, 476 (1906): Lundén, Zeitschr. f. physik. Chemie 54, 532 (1906) und Journ. Biol. Chem. 4, 267 (1908). Ferner Lundén, Affinitätsmessungen an schwachen Säuren und Basen. Sammlung chem. u. chem.-techn. Vortr. 14 (1908).

Zu dieser Klasse von Verbindungen gehören nun ausser mehreren Metallhydroxyden, wie z. B. $Al(OH)_3$ oder $Sn(OH)_2$, welche sowohl sauren wie basischen Charakter haben, vor allem die grosse Zahl der Aminosäuren und Peptide, welche als Eiweisskomponenten für uns von besonderem Interesse sind, sowie die Purinderivate.

Die wichtigste Seite an der amphoteren Natur dieser Verbindungen ist für uns, dass sie, entsprechend ihrem Doppelcharakter als Säuren und Basen, sowohl starke Basen wie auch starke Säuren zu binden vermögen. Natürlich ist es nicht notwendig, dass die Funktion der Base und die der Säure bei einem Ampholyten gleich stark entwickelt ist. Es kann das der Fall sein, und dann wird die Elektrolytlösung, wie stark auch immer der Säuren- und Basencharakter entwickelt sein möge, neutral reagieren. Meist herrscht aber die Säure- oder die Basenfunktion vor. Wie sich dies äussert, soll an dem von Paul[1]) studierten Beispiel des Theobromins erörtert werden.

Man muss sich vorstellen, dass, wenn das Theobromin $C_7H_8N_4O_2$ amphoter dissoziieren soll, es als Stickstoffbase in wässeriger Lösung geradeso 1 Molekül Wasser addiert, wie NH_3, das in Wasser in $NH_4.OH$ übergeht. Dadurch wird neben der sauren auch die laugenhafte Dissoziation möglich; es kann also erstens die Reaktion:

$$C_7H_{10}N_4O_3 = C_7H_9N_4O_2^+ + OH^-$$

und zweitens die Reaktion:

$$C_7H_{10}N_4O_3 = C_7H_9N_4O_3^- + H^+$$

ablaufen. Daneben erfolgt noch die typische amphotere Dissoziation:

$$C_7H_{10}N_4O_3 = C_7O_8N_4O_2^{\pm} + H^+ + OH^-,$$

nämlich die Bildung des Zwitterions, das nicht mit dem undissoziierten, ungeladenen Molekül $C_7H_8N_4O_2$ zu identifizieren ist.

Dies Verhalten äussert sich nun erstens einmal in der Löslichkeit des Theobromins in Säuren und in Laugen, also in seinen Fähigkeiten, Salze zu bilden. Als Säure wäre dabei das Theobromin etwa mit dem Harnsäureanion $C_5H_3N_4O_3^-$ zu vergleichen, das sich, wie wir sahen, wie eine schwache Säure verhält, und sich, wie jede schwache Säure, in einer starken Lauge lösen muss (S. 127—128). Mutatis mutandis gilt das gleiche für das Theobromin als Base. Und diese Steigerungen der Löslichkeit in Säuren und Laugen hängen nun in übersichtlicher Weise mit der Säure- und der Basendissoziationskonstante des Theobromins zusammen.

---

[1]) Paul, Archiv d. Pharmazie 1901, 48.

In einer gesättigten wässerigen Theobrominlösung müssen die quantitativen Beziehungen zwischen den Anionen $C_7H_9N_4O_2^-$ (Th^-), den Kationen $C_7H_9N_4O_2^+$(Th^+) und den neutralen Molekülen $C_7H_{10}N_4O_3$(Th) durch die Gleichgewichtsgleichungen:

$$\frac{[Th^+].[OH^-]}{[Th]} = k_1, \quad \frac{[Th^-].[H^+]}{[Th]} = k_2 \text{ und } [H^+].[OH^-] = k_3 \text{ (siehe S. 127)}$$

definiert sein. Wird nun durch Zusatz einer starken Säure, etwa von Salzsäure, der H^+-Gehalt der Lösung beträchtlich vermehrt, so muss zunächst die Folge sein, dass der OH^--Gehalt ebenso beträchtlich zurückgedrängt wird; das Gleichgewicht kann dann nur dadurch erhalten werden, dass mehr und mehr Th in Th^+ und OH^- dissoziiert, wobei fortwährend die entstehenden OH^--Ionen von den überschüssigen H^+-Ionen weggefangen werden, bis der Th^+-Gehalt gross genug ist, um den Rückgang der OH^--Konzentration im Gleichgewicht zu kompensieren. Die zweite Dissoziation von Th in Th^- und H^+ wird andererseits durch den Salzsäurezusatz erheblich eingeschränkt, so dass der endgültige Gehalt der sauren Lösung an Th^--Ionen nur geringfügig sein kann. Der Theobromingehalt der gesättigten sauren Lösung ist also schliesslich im wesentlichen durch ihren Gehalt an Th und Th^+ definiert, resp. durch das Gleichgewicht:

$$\frac{[Th^+].[OH^-]}{[Th]} = k_1$$

oder, da der Gehalt an Th in einer gesättigten Lösung unter allen Umständen eine Konstante ist (S. 119), während der Gehalt an Th^+ von der jeweiligen Säurekonzentration abhängt, so ist die Löslichkeit des Theobromins in einer Säure von bestimmter Konzentration durch das Löslichkeitsprodukt:

$$K_1 (= k_1 [Th]) = [Th^+].[OH^-]$$

charakterisiert.

Man könnte meinen, zur Definierung der Löslichkeit in einer Säure auch noch die Konzentration des Zwitterions mit berücksichtigen zu müssen; allein es lässt sich leicht zeigen, dass der Gehalt an $Th^\pm$ von einem Mehr oder Minder an H^+ oder OH^- ganz unabhängig ist. Denn für die Zwitterionen gilt die Gleichgewichtsformel:

$$\frac{[Th^\pm].[H^+].[OH^-]}{[Th]} = k_4,$$

und da: $[H^+].[OH] = k_3$,

$$\frac{[Th^\pm].k_3}{[Th]} = k_4 \quad \text{oder:} \quad [Th^\pm] = \frac{k_4 [Th]}{k_3} = K.$$

Es bleibt also dabei, dass die Säurelöslichkeit allein durch das Produkt $[Th^+].[OH^-] = K_1$ charakterisiert ist. Die entsprechenden Überlegungen ergeben dann für die Laugenlöslichkeit des Theobromins, dass sie von dem Produkt $[Th^-].[H^+] = K_2$ abhängt.

Diese beiden Produkte $[Th^+].[OH^-]$ und $[Th^-].[H^+]$ müssten nun gleich gross sein, d. h. in einer sauren und in einer alkalischen Lösung, deren H^+- und OH^--Gehalt übereinstimmt, müsste die Theobrominlöslichkeit die gleiche sein, falls die laugenhafte Dissoziation des amphoteren Theobromins ebenso stark wäre, wie seine saure. Tatsächlich lösen sich aber in 1 Liter $^1/_4$-norm. *HCl* bei 10° 0·471 g, während in $^1/_4$-norm. *NaOH* 43·61 g in Lösung gehen. Daraus ist zu schliessen, dass die saure Dissoziation $Th = Th^- + H^+$, deren Ausdruck die Laugenlöslichkeit ist, weit über die basische Dissoziation $Th = Th^+ + OH^-$, welche in der Säurelöslichkeit repräsentiert ist, überwiegt. Damit in Übereinstimmung steht es, dass ein Zusatz von Theobromin zu Salzsäure deren Leitfähigkeit nur sehr wenig vermindert, während die Leitfähigkeit von $^1/_4$-norm. *NaOH* von 177·9 auf 44·5 herabsinkt; es neutralisiert eben die Säure Theobromin die Lauge, und es entsteht das weitgehend dissoziierte Theobrominnatrium mit den langsam wandernden Th^--Ionen an Stelle des OH^-.

So gibt also das Studium der Bildung der Salze aus dem Kation des amphoteren Elektrolyten und dem Anion einer starken Säure einerseits, aus dem Anion des amphoteren Elektrolyten und dem Kation einer starken Base andererseits einen Begriff von den relativen Stärken des amphoteren Elektrolyten als Säure und als Base. Umgekehrt kann man aber auch von den beiden möglichen Reihen der Salze ausgehen und durch das Studium ihrer Hydrolyse entscheiden, ob der untersuchte Elektrolyt mehr Säure oder mehr Base ist. Wir sahen ja früher (S. 129), dass für die hydrolytische Spaltung eines binären Salzes s, das aus einer starken Base und einer schwachen Säure gebildet ist, die Gleichung gilt:

$$\frac{[OH^-]^2}{[s]} = \frac{k}{k_1},$$

wobei k die Dissoziationskonstante des Wassers und k_1 diejenige der schwachen Säure bedeutet. Und entsprechend gilt für ein binäres Salz aus einer schwachen Base und einer starken Säure:

$$\frac{[H^+]^2}{[s]} = \frac{k}{k_2}.$$

Man braucht also nur im einen Fall die OH^--Konzentration, im anderen die H^+-Konzentration mit einer Methode, welche das hydrolytische Gleichgewicht nicht stört (siehe darüber Kap. 5), zu bestimmen, um die Stärken k_1, resp. k_2 berechnen zu können. Übertragen wir dies auf die Verhältnisse bei den amphoteren Elektrolyten! Gegeben sei etwa das Glykokoll, dessen amphotere Konstitution in der Formel $OH.NH_3.CH_2.COOH$ zum Ausdruck gebracht werden kann. Als Säure bildet es dann etwa mit $NaOH$ das Salz $OH.NH_3.CH_2.COONa$, als Base mit HCl das Salz $Cl.NH_3.CH_2.COOH$. Beide Salze werden hydrolytisch gespalten, und zwar umso mehr, je schwächer die Säure-, resp. Basenfunktion des Glykokolls ist. Die Grösse dieser ist aus dem Grad der Hydrolyse mit den gegebenen Formeln zu berechnen.

Auf diesem Wege sind die Dissoziationskonstanten k_s und k_b für die folgenden amphoteren Elektrolyte in ihrer Eigenschaft als Säure (s) und als Base (b) gewonnen worden ($t = 25°$):

Elektrolyt	k_s (25°)	k_b (25°)	Beobachter
Arginin Dinitrat	$< 1{\cdot}1 \cdot 10^{-14}$	$2{\cdot}2 \cdot 10^{-12}$	*Kanitz*[1])
„ Mononitrat	$< 1{\cdot}1 \cdot 10^{-14}$	$1{\cdot}0 \cdot 10^{-7}$	„
Lysin Dichlorid	$1{\cdot}0 \cdot 10^{-12}$	$1{\cdot}1 \cdot 10^{-12}$	„
„ Monochlorid	$1{\cdot}0 \cdot 10^{-12}$	$> 1{\cdot}1 \cdot 10^{-7}$	„
Leucin	$1{\cdot}8 \cdot 10^{-10}$	$2{\cdot}3 \cdot 10^{-12}$	*Winkelblech*[2])
Glykokoll	$1{\cdot}8 \cdot 10^{-10}$	$2{\cdot}7 \cdot 10^{-12}$	„
Alanin	$1{\cdot}9 \cdot 10^{-10}$	$5{\cdot}1 \cdot 10^{-12}$	„
Histidin Dichlorid	$2{\cdot}2 \cdot 10^{-9}$	$5{\cdot}0 \cdot 10^{-13}$	*Kanitz*[1])
„ Monochlorid	$2{\cdot}2 \cdot 10^{-9}$	$5{\cdot}7 \cdot 10^{-9}$	„
Phenylalanin	$2{\cdot}5 \cdot 10^{-9}$	$1{\cdot}3 \cdot 10^{-12}$	„
Tyrosin	$4{\cdot}0 \cdot 10^{-9}$	$2{\cdot}6 \cdot 10^{-12}$	„
Leucylglycin	$1{\cdot}5 \cdot 10^{-8}$	$3{\cdot}0 \cdot 10^{-11}$	*Euler*[3])
Alanylglycin	$1{\cdot}8 \cdot 10^{-8}$	$2{\cdot}0 \cdot 10^{-11}$	„
Glycylglycin	$1{\cdot}8 \cdot 10^{-8}$	$2{\cdot}0 \cdot 10^{-11}$	„
Asparaginsäure	$1{\cdot}5 \cdot 10^{-4}$	$1{\cdot}2 \cdot 10^{-12}$	*Winkelblech-Lundén*[4])
Theobromin	$1{\cdot}1 \cdot 10^{-10}$	—	*Kerfort Wood*[5])
Theophyllin	$1{\cdot}7 \cdot 10^{-9}$	$1{\cdot}9 \cdot 10^{-14}$	„
Paraxanthin	$2{\cdot}3 \cdot 10^{-9}$		„

In fast allen Fällen handelt es sich also um sehr schwache Säuren und sehr schwache Basen.

Das Beispiel des Theobromins hat uns nun schon gelehrt, dass die Löslichkeit der Ampholyte im allgemeinen durch Zusatz von Säure oder

[1]) Kanitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **47**, 476 (1906) u. Pflügers Arch. **118**, 539 (1907).

[2]) Winkelblech, Zeitschr. f. physik. Chemie **36**, 546 (1901).

[3]) Euler, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 219 (1907).

[4]) Lundén, Zeitschr. f. physik. Chemie **54**, 532 (1906). Siehe auch: Sammlung chem. u. chem.-techn. Vortr. Bd. **14** (1908).

[5]) K. Wood, Journ. Chem. Soc. **83**, 568 (1906); **89**, 1831 u. 1839 (1906).

von Lauge erhöht wird, weil bei ausgesprochen saurer oder alkalischer Reaktion neben den undissoziierten Molekülen reichlich Kationen bzw. Anionen in Lösung sind. Daraus folgt, dass die Löslichkeit ein Minimum sein wird, wenn die Dissoziation ein Minimum ist. Dies muss nach Michaelis[1]) dann der Fall sein, wenn in der Ampholytlösung:

$$[H^+] = \sqrt{\frac{k_s}{k_b}\, k} = J$$

ist, wo k die Dissoziationskonstante des Wassers bedeutet. In der Tat ergibt das Experiment ein entsprechendes Löslichkeitsminimum bzw. Kristallisationsoptimum[2]), wie die folgende Tabelle an den Beispielen der *p*- und *m*-Aminobenzoesäure und der Asparaginsäure zeigt:

Ampholyt	k_s	k_b	$J_{ber.}$	$J_{gef.}$
p-Aminobenzoesäure	$1{\cdot}21 \cdot 10^{-5}$	$2{\cdot}33 \cdot 10^{-12}$	$1{\cdot}7 \cdot 10^{-4}$	$1{\cdot}6 \cdot 10^{-4}$
m-Aminobenzoesäure	$1{\cdot}63 \cdot 10^{-5}$	$1{\cdot}22 \cdot 10^{-11}$	$8{\cdot}8 \cdot 10^{-5}$	$6{\cdot}3 \cdot 10^{-5}$
Asparaginsäure	$1{\cdot}5 \cdot 10^{-4}$	$1{\cdot}2 \cdot 10^{-12}$	$8{\cdot}7 \cdot 10^{-4}$	$9{\cdot}3 \cdot 10^{-4}$

Bei der Wasserstoffionenkonzentration $[H^+] = J$ ist nach Michaelis aber auch die Konzentration der Ampholytkationen gleich der der Ampholytanionen. J definiert also einen „isoelektrischen Punkt" des Ampholyten, d. h. einen Zustand, bei dem im Potentialgefälle die Wanderung des Ampholyten nach beiden Elektroden den gleichen Betrag haben muss. Mit diesem isoelektrischen Punkt werden wir uns noch mehrfach zu beschäftigen haben (siehe Kap. 7 u. 10).

Die Eiweisskörper als amphotere Elektrolyte. Da die Eiweisskörper aus Aminosäure aufgebaut sind, so wird man erwarten können, dass, falls sie überhaupt mit Elektrolyten vergleichbar sind, sie sich wie amphotere Elektrolyte verhalten. Dass dies in der Tat der Fall ist, lässt sich in mehrfacher Weise zeigen.

Bredig[3]) hat zuerst die Eiweisskörper auf Grund der folgenden Beobachtung von Hardy zu den amphoteren Elektrolyten gezählt (siehe Kap. 7): Wenn man durch eine Albuminlösung, welche mit einer Spur Säure versetzt ist, einen konstanten Strom leitet, so konzentriert sich das Eiweiss um die Kathode; setzt man eine Spur Lauge zu, so sammelt es sich an der Anode. Es sieht also so aus, als ob man es beim Albumin mit einem Elektrolyten *H.Alb.OH* zu tun hat, welcher, in Säure gelöst, nach der Gleichung:

---

[1]) L. Michaelis, Oppenheimers Handb. d. Biochemie, Ergänzungsband 1913, 24; Biochem. Zeitschr. **19**, 181 (1909).

[2]) L. Michaelis und Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **30**, 143 (1911).

[3]) Bredig, Anorganische Fermente, Leipzig 1901, S. 16.

$$H.Alb.OH = H.Alb^{+} + OH^{-}$$

dissoziiert, und in Lauge gelöst, nach der Gleichung:

$$H.Alb.OH = H^{+} + Alb.OH^{-}.$$

Unter Zugrundelegung dieser Auffassung des Eiweisses als eines amphoteren Elektrolyten erklärt sich nicht minder plausibel die häufig zu beobachtende Erscheinung, dass eine trübe, opaleszente Eiweisslösung sich unter der Einwirkung von Säure oder Lauge klärt[1]); denn wenn man das Eiweiss als schwache Base, resp. Säure auffasst, welche wegen ihrer Schwerlöslichkeit keine klaren Lösungen, sondern nur durch suspendierte Teilchen getrübte Mischungen gibt, so ist die Aufhellung durch eine starke Säure oder Lauge nichts anderes als die Folge einer Löslichkeitserhöhung, welche ganz und gar der früher erörterten Auflösung der schwachen Säure Harnsäure durch die starke Base *NaOH* entspricht (S. 128). Die Analogie mit dem amphoteren Elektrolyten geht aber noch weiter. Am Beispiel des Theobromins haben wir erfahren, dass ein Mass für die relative Stärke des Basen- und Säurecharakters eines amphoteren Elektrolyten in seiner Löslichkeit in starker Säure und Lauge gegeben ist. Prüft man nun in diesem Sinne die Löslichkeit der Globuline, so findet man, dass sie sich in Laugen leichter lösen, als in Säuren; es überwiegt demnach bei ihnen die Säurefunktion über die Basenfunktion[2]). Das kann so gedeutet werden, dass, wie die Tabelle auf S. 138 lehrt, auch die Aminosäuren meistens stärkere Säuren als Basen sind. Daher haben denn auch diejenigen Eiweisskörper, welche an Diaminosäuren, also an vorwiegend basischen Aminosäuren reich sind, wie die Protamine und Histone, mehr Basencharakter, d. h. stärkere Neigung zur Verbindung mit Säuren.

Auch die quantitativen Verhältnisse bei der Bindung der Säuren und Laugen an die in Lösung befindlichen Eiweisskörper entsprechen dem Typus der Neutralisationsphänomene bei den amphoteren Elektrolyten. Diese sind zwar Säuren, resp. Basen, und deshalb verschwinden bei der Bildung ihrer Salze H^{+}-, resp. OH^{-}-Ionen, aber da sie fast stets sehr schwache Säuren und sehr schwache Basen sind, so müssen sich die Salze doch mehr oder weniger leicht hydrolytisch spalten; man wird also nicht finden, dass eine bestimmte Menge des amphoteren Elektrolyten als Säure stets die äquivalente Menge einer

[1]) Siehe dazu Laqueur und Sackur, Hofmeisters Beitr. **3**, 184 (1903); Sackur, Zeitschr. f. physik. Chemie **41**, 672 (1903); Hardy, Journ. of physiology **33**, 251 (1905).

[2]) Hardy, Journ. of physiol. **33**, 251 (1905). Siehe auch Robertson, Journ. Phys. Chem. **11**, 437 u. 542 (1907).

starken Base oder als Base die äquivalente Menge einer starken Säure neutralisiert, sondern das Bindungsvermögen wird eine Funktion der Konzentration sein. Genau so verhalten sich die Eiweisskörper. Mit Methoden, von denen später (siehe S. 146ff., bes. S. 173) noch die Rede sein wird, ist von F. A. Hoffmann[1]), Sjöqvist[2]), O. Cohnheim[3]), Bugarszky und Liebermann[4]), Abel und v. Fürth[5]) und Manabe und Matula[6]) gezeigt worden, dass Eiweisskörper starke Säuren und Laugen zu neutralisieren vermögen, dass also durch ihren Zusatz zu den Elektrolyten H^+ und OH^- zum Verschwinden gebracht werden; aber die Grösse des Verbrauches hängt von dem wechselseitigen Verhältnis ab. Fügt man z. B. zu einer 0·05-norm. Salzsäure steigende Quanta Eiweiss, so nimmt die Menge der durch gleich grosse Zusätze neutralisierten Säure, also die Menge der gebundenen *H*-Ionen, stetig ab. Die folgende Tabelle nach Bugarszky und Liebermann gibt dafür, sowie für den analogen Fall der *OH*-Bindung ein Beispiel; in der Tabelle bedeuten g die Eiweissmengen in Grammen, welche zu 100 ccm einer 0·05-norm. *HCl*, resp. 0·05-norm. *NaHO* zugesetzt werden, p das prozentische Verhältnis der gebundenen Säuren-, resp. Laugenmengen zur Gesamtmenge und r das Verhältnis der gebundenen Säure und Lauge in Grammen zu der Menge des zugesetzten Eiweisses in Grammen:

Eiweiss + 0·05-norm. *HCl*			Eiweiss + 0·05-norm. *NaOH*		
g	p	r	g	p	r
0·4	9·0	0·042	—	—	—
0·8	18·9	0·044	0·8	14·4	0·035
1·6	33·3	0·038	1·6	27·4	0·034
3·2	60·2	0·034	3·2	60·2	0·037
6.4	96·56	0·027	6·4	97·0	0·030
12·8	99·67	0·014	12·8	99·88	0·0156

Man sieht, wie nur anfangs gleiche Mengen Eiweiss ungefähr gleiche Mengen Säure bzw. Lauge zu binden vermögen; und das muss

[1]) F. A. Hoffmann, Zentralbl. f. klin. Medizin 1889, 793 u. 1890, 521.

[2]) Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol. **5**, 277 (1895) und **6**, 255 (1895).

[3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie **33**, 489 (1896).

[4]) Bugarszky u. Liebermann, Pflügers Arch. **72**, 51 (1898).

[5]) Abel u. v. Fürth, Zeitschr. f. Elektrochemie 1906, 349.

[6]) Manabe u. Matula [unter Pauli, Bioch. Zeitschr. **52**, 369 (1913)]. Siehe auch Spiro u. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chemie **26**, 233 (1898). O. Cohnheim u. Krieger, Zeitschr. f. Biol. **40**, 95 (1900); Erb, ebenda **41**, 309 (1901); v. Rhorer, Pflügers Arch. **90**, 368 (1902). Ferner die Zusammenfassung von Robertson, Ergebn. d. Physiol. **10**, 216 (1910).

so sein, wenn Eiweiss sich als amphoterer Elektrolyt verhält. Denn dann dissoziiert das Eiweiss etwa in Gegenwart von Säure nach dem Typus: $H.Alb.OH = HAlb^+ + OH^-$, es bildet also in Gegenwart von Salzsäure ein Chlorid der schwachen Base $HAlb.OH$, ein „Albuminiumchlorid", wie Bugarszky und Liebermann es nannten, ein Salz, das eventuell hydrolysieren kann nach der Gleichung:

$$HAlb^+ + H_2O \rightleftarrows HAlbOH + H^+;$$

dem entspricht ein Gleichgewicht:

$$\frac{[HAlbOH] \cdot [H^+]}{[HAlb^+]} = k,$$

aus welchem man ersieht, dass, je grösser $[H^+]$ ist, umso mehr das Verhältnis $[HAlbOH] : [HAlb^+]$, d. h. das Verhältnis zwischen freiem und gebundenem Eiweiss, zugunsten des letzteren verschoben ist, so dass bei grossen $[H^+]$-Werten das gebundene Eiweiss ganz vorherrschen, das freie ganz zurücktreten muss. Setzt man also zu einer grossen Säuremenge etwas Eiweiss hinzu, so muss, solange der Säureüberschuss beträchtlich ist, das ganze Eiweiss in das Salz verwandelt werden, die Reaktion muss ganz im Sinne der genannten Reaktionsgleichung von rechts nach links verlaufen, d. h. es müssen H^+-Ionen proportional den zugesetzten Eiweissmengen verschwinden. Erst wenn grössere Mengen der Säure verbraucht sind, wird die Hydrolyse sich bemerkbar machen.

Das Gegenstück zu dem Effekt des sukzessiven Eiweisszusatzes zu einer Säurelösung ist der Einfluss eines allmählichen Säurezusatzes zu einer reinen Eiweisslösung, welcher von Manabe und Matula (l. c.) untersucht wurde. Diese verwendeten Eiweiss, das durch anhaltende Dialyse möglichst salzfrei gemacht war, und setzten Salzsäure in wechselnden Konzentrationen hinzu:

Gesamt-HCl-Konzentration	$[H^+]$ frei	$[H^+]$ gebunden	% $[H^+]$ gebunden
$2 \cdot 10^{-3}$	$0{\cdot}0185 \cdot 10^{-3}$	$1{\cdot}94 \cdot 10^{-3}$	99
3	0·076	2·86	97
5	0·308	4·56	94
7	0·739	6·06	89
10	1·87	7·76	81
12	3·10	8·47	73
17	7·21	9·12	56
20	9·24	9·92	52
40	26·0	11·8	31

Die Tabelle bezieht sich auf Messungen von Albumin aus Rinderserum, welches in den Gemischen in einer Konzentration von 1·09%

enthalten war. Auch hier ergibt sich, dass anfangs proportionale Mengen gebunden werden.

Bringt man das Eiweiss nicht mit starken Säuren oder Basen zusammen, sondern mit den entsprechenden schwachen Verbindungen, so muss die Hydrolyse der Eiweissalze sich auch nach deren Dissoziationskonstanten richten; dies konnte in der Tat Handovsky[1]) auf einem indirekten Wege zeigen.

Endlich sind die Eiweisskörper in quantitativer Hinsicht auch darin als Ampholyte legitimiert, dass der isoelektrische Punkt, also die H^+-Konzentration, bei welcher im Potentialgefälle keine Wanderungsrichtung bevorzugt ist, mit dem Ausflockungsoptimum der Eiweisskörper, also mit dem Löslichkeitsminimum zusammenfällt. So fanden z. B. Rona und Michaelis[2]), dass Kaseïn bei einer H^+-Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ weder zur Anode noch zur Kathode wandert und dass es bei derselben H^+-Konzentration $2 \cdot 10^{-5}$ maximal ausflockt; fasst man das Kaseïn als amphoteren Elektrolyten auf, so gibt die Berechnung aus der Gleichung $J = \sqrt{\frac{k_s}{k_b}\, k}$ (s. S. 139) für $\frac{k_s}{k_b} = 5 \cdot 10^{-4}$, d. h. der Säurecharakter ist ausgesprochener als der Basencharakter, was mit der seit langem gangbaren Auffassung des Kaseïns als einer schwachen Säure übereinstimmt.

So gerechtfertigt nun nach alledem die Subsumierung der Eiweisskörper unter die Ampholyte erscheint, so kann man, wie sich zeigen wird, die beschriebenen Erscheinungen doch auch unter einem ganz anderen Gesichtspunkt zusammenfassen. Die Eiweisslösungen gehören ja nämlich zu den kolloiden Lösungen, d. h. sie bilden, mehr oder weniger ausgesprochen, Suspensionen, sind also im Gegensatz zu den echten Lösungen inhomogene Systeme; die Eiweissteilchen sind, mehr oder weniger, im Lösungsmittel suspendiert. Berücksichtigt man dies, so wird es einem sogar sehr anfechtbar vorkommen, dass man, wie soeben geschah, zur Beschreibung der Gleichgewichte zwischen Eiweiss und Säure oder Lauge mit dem Massenwirkungsgesetz, welchem van 't Hoffs Theorie der Lösungen zugrunde liegt, operiert. Zudem wird sich zeigen, dass auch in kolloiden Lösungen, welche mit noch mehr Recht als inhomogene Systeme anzusprechen sind, als gerade die Eiweisslösungen, Gleichgewichte zwischen Elektrolyten und Kolloidteilchen vorkommen, welche den elektrolytischen, vom Massenwirkungsgesetz

---

[1]) Handovsky, Biochem. Zeitschr. 25, 510 (1910).

[2]) Rona und Michaelis, Biochem. Zeitschr. 28, 193 (1910).

beherrschten Gleichgewichten ähnlich, aber doch nicht mit ihnen identisch sind. Vor allem wird sich dann auch zeigen, dass bei vielen Kolloiden das amphotere elektrische Verhalten, von welchem wir hier vorher ausgingen (S. 139), nicht bloss unter der H^+- und OH^--Ionenwirkung in die Erscheinung tritt, sondern auch unter dem Einfluss anderer Kationen und Anionen, dass die Auflösung oder die Klärung opaleszenter kolloider Lösungen ebenfalls nicht bloss durch H^+ und OH^-, sondern auch durch andere Ionen und auch durch andere Kolloide erzielt werden kann, und dass dabei diese Ionen ganz entsprechend vom Kolloid gebunden werden, wie H^+ und OH^- vom Eiweiss. Genug, die hier ausführlich besprochene Auffassung, welche sich überaus natürlich aus dem Vorausgeschickten ergab, scheint nicht die einzig mögliche zu sein.

Fünftes Kapitel.

Die quantitative Bestimmung der Wasserstoff- und Hydroxylionen.

Der im vorangegangenen Kapitel geführte Beweis des Vorkommens reversibler Vorgänge in den Lösungen, welche die Organismen durchtränken, der Nachweis echter chemischer Gleichgewichte in ihnen ist gleichbedeutend mit der Erkenntnis, dass die gewöhnlich geübten, analytischen Methoden für die Untersuchung irgendwelcher Materien hier nicht zureichend sein können. Denn gerade so wie man Gefahr läuft, den totalen Zusammenbruch eines Uhrwerkes herbeizuführen, wenn man, während es läuft, hinein greift, um ein Rad herauszulösen, gerade so stürzt ein chemisches System, dessen einzelne Bestandteile sich gegenseitig äquilibrieren, zusammen, wenn man eine Veränderung daran vornimmt. Es ist eine der grossen Errungenschaften der physikalischen Chemie, hier die Mittel gegeben zu haben, auch echte Gleichgewichtszustände untersuchen zu können.

Allerdings ist sicherlich die Gefahr, alle normalen Verhältnisse durch chemische Festlegung, durch Ausfällung, durch Ausschüttlung oder dergleichen aufzuheben, nicht immer gleich gross. Wo neue Gleichgewichte nach der Herausnahme eines Bestandteils sich nur ausserordentlich langsam einstellen, wo also die „chemischen Widerstände“ bei

den Reaktionen sehr grosse sind, da gelingt eventuell die Feststellung der normalen Menge einer Komponente des Gleichgewichtssystems, noch bevor durch dessen Zusammenbruch alle Mengenverhältnisse und damit auch die Mengen der der Analyse unterworfenen Komponente geändert sind, wie es etwa gelingt, an einem nur mit sehr grosser Reibung sich bewegenden, momentan im Gleichgewicht befindlichen Hebel das Gewicht an einem Hebelarm zu entfernen und es durch Wägung zu bestimmen, noch ehe die Gleichgewichtsstörung das System erheblich aus seiner vorher eingehaltenen Gleichgewichtslage entfernt hat. Wo aber einer jeden Störung leicht und reibungslos eine Neueinstellung in ein anderes Gleichgewicht folgt, da sind auch besondere Hilfsmittel für die Untersuchung der unalterierten Systeme anzuwenden.

Und so ist es begreiflich, dass die Unzulänglichkeit der alten analytischen Methode sich bisher vorzugsweise an den in den organischen Lösungen bestehenden Elektrolytgleichgewichten geltend gemacht hat. Denn die Ionenreaktionen verlaufen im allgemeinen mit einer ausserordentlich grossen Geschwindigkeit; daher erwies es sich ja als unmöglich, die Stärken der Säuren und Basen, welche von dem H^+-, resp. OH^--Gehalt ihrer Lösungen, also von dem Gleichgewicht zwischen Ionen und undissoziierten Molekülen abhängen, mit dem viel verwendeten Titrationsverfahren zu ermitteln (S. 130); ebenso wenig liess sich titrimetrisch der wichtige Vorgang der Hydrolyse messen; auch für die Untersuchung des Verhältnisses zwischen Eiweisskörpern und Elektrolyten musste auf die spezifisch physikochemischen Verfahren verwiesen werden, welche später erörtert werden sollten.

Es wird sich nun im folgenden vorzugsweise um die Besprechung derjenigen Methoden handeln, mit denen man die Konzentrationen der Wasserstoff- und Hydroxylionen messen kann. Unter den Ionen, welche wir in den Körperflüssigkeiten vorfinden, herrschen die anorganischen ganz und gar vor. Zählen wir die wichtigsten auf, so sind es: H^+, Na^+, K^+, NH_4^+, Ca^{++}, Mg^{++}; OH^-, Cl^-, HCO_3^-, $H_2PO_4^-$, $HPO_4^=$, $SO_4^=$. Von diesen können bisher nur die H- und OH-Ionen ohne Schwierigkeit, allenfalls auch noch die Cl- und SO_4-Ionen, direkt bestimmt werden[1]). Das ist immerhin eine günstige Sachlage, denn H^+ und OH^- zeichnen sich, wie im Anorganischen, so auch im Organischen durch besondere Aktivität aus, wofür eine grosse Zahl von Beispielen angeführt werden wird, und beanspruchen darum auch ein besonderes Interesse.

[1]) Über die indirekte Bestimmung siehe S. 46.

Bei der Bestimmung der Einzelkonzentrationen von H^+ und OH^- in unalterierten Elektrolytgleichgewichten handelt es sich entweder um die Messung von Reaktionsgeschwindigkeiten, welche, wie wir früher schon sahen (S. 104), den aktiven Massen oder Konzentrationen proportional sind, oder um die Messung der Arbeitsfähigkeit chemischer Systeme, welche ebenfalls von den in ihnen enthaltenen Konzentrationen abhängt, oder um den Einfluss der aktiven Massen der *H*- und *OH*-Ionen auf gewisse chemische Gleichgewichte als einfache Äusserung des Massenwirkungsgesetzes.

Die Inversionsgeschwindigkeit als Mass der H^+-Konzentration. Was die erste der Methoden, die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit für die Beantwortung der uns beschäftigenden Frage zu leisten vermag, soll zuerst an dem Beispiel der Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion unter dem Einfluss der Wasserstoffionen erörtert werden. Dabei sei das wichtigste Ergebnis gleich vorausgeschickt: es erweist sich, dass die H^+-Ionen, ohne einen Verbrauch, ohne eine Konzentrationsänderung zu erfahren, den Rohrzucker mit einer Geschwindigkeit invertieren, welche ihrer Konzentration proportional ist. Dieses Ergebnis deckt sich also vollkommen mit dem Ziel, das wir uns für die Analyse der Elektrolytgleichgewichte zu stecken hatten.

Dies vorausgeschickt, scheint nun die Erledigung der Aufgabe in einer elektrolytischen Lösung den *H*-Ionengehalt zu bestimmen, überaus einfach zu sein. Es scheint, als brauchte man nur in ihr den chemisch trägen und darum das Gleichgewicht nicht störenden Rohrzucker aufzulösen, dann mit dem Polarisationsapparat zu verfolgen, wann die Inversion beendet ist, und die inzwischen verstrichene Zeit mit derjenigen Zeit zu vergleichen, welche in einer Lösung von bekanntem *H*-Gehalt für die Inversion des gleichen Zuckerquantums in der gleichen Ausgangskonzentration verbraucht wird. In praxi erweist sich dies Verfahren jedoch als undurchführbar; denn die Umwandlung des Rohrzuckers in Dextrose und Lävulose wird mit dem Fortgang der Reaktion langsamer und langsamer, und wenn nur noch sehr wenig Rohrzucker im Reaktionsgemisch enthalten ist, schliesslich so langsam, dass es überhaupt schwierig wird, den Fortschritt zu beobachten, und noch schwieriger, das Ende der Reaktion mit Sicherheit anzugeben. Das Übel vergrössert sich noch, wenn die H^+-Konzentration nur klein ist, so dass die Reaktion von vornherein ziemlich träge verläuft.

Diese Ungenauigkeiten lassen sich nun auf folgendem Wege beseitigen. Wir haben früher (S. 104) erfahren, dass die Reaktionsgeschwin-

digkeit den aktiven Massen oder Konzentrationen der an der Reaktion beteiligten Stoffe proportional ist. Wandle sich also eine Verbindung a in irreversibler Reaktion, d. h. vollständig, Molekül für Molekül in eine andere um, so muss, wenn wir die Geschwindigkeit dieser Umwandlung durch die in dem Zeitteilchen dt umgewandelte Menge dx definieren, mit c die Ausgangskonzentration des Stoffes a, mit $c—x$ also die Konzentration in einem beliebigen Zeitmoment bezeichnen, die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Gleichung bestimmt sein:

$$-\frac{dx}{dt} = k(c-x).$$

Die Geschwindigkeit $\frac{dx}{dt}$ hat ein negatives Vorzeichen, um anzudeuten, dass es sich um eine Abnahme des Stoffes a handelt. k ist eine für das sich zersetzende a charakteristische Konstante, welche die Reaktionsgeschwindigkeit bei $c-x=1$, also bei der Konzentration 1 bedeuten soll; man nennt sie die Geschwindigkeitskonstante. Die Gleichung drückt also aus, dass der Umsatz in jedem Zeitmoment der augenblicklichen Konzentration proportional ist. Man kann sich danach gut eine Vorstellung von dem Reaktionsablauf machen.

Die Geschwindigkeit sei z. B. durch einen Umsatz von einem Fünftel der jeweils vorhandenen aktiven Masse in jeder Zeiteinheit von 1 Sekunde definiert, dann folgt daraus, dass die Geschwindigkeit zu Anfang am grössten ist und sich von da ab stetig verkleinert, um schliesslich unmerklich klein und erst nach einer unendlich langen Zeit Null zu werden; denn sei zu Anfang, zur Zeit 0, die Konzentration gleich 15, so beträgt in der ersten Sekunde der Umsatz $^1/_5$, also 3, zu Beginn der zweiten Sekunde existiert also nur noch die Konzentration 12, der Umsatz beträgt also in der zweiten Sekunde nur noch $2{\cdot}4 = {}^1/_5 \cdot 12$, in der dritten Sekunde 1·9, in der vierten 1·54 und so fort; der Umsatz pro Zeiteinheit wird kleiner und kleiner, so wie es in der Fig. 24 zum Ausdruck kommt, in welcher auf der Abszisse des Koordinatensystems die Zeiten in Sekunden, auf der Ordinate die zugehörigen bis dahin umgewandelten Mengen aus dem eben fingierten Versuch abgetragen sind.

Für den praktischen Gebrauch wird die Gleichung $-\frac{dx}{dt} = k(c-x)$ durch Integration besser umgeformt in:

$$kt = \ln \frac{c}{c-x} = \frac{1}{0{\cdot}4343} \log \frac{c}{c-x},$$

in welcher ln den natürlichen Logarithmus (mit der Basis 2·71828....) bedeutet. Dass diese Gleichung nichts anderes besagt als die vorige, ergibt sich aus folgender Betrachtung:

1. Für $t = 0$ wird $\ln c = \ln (c - x)$, also zu Beginn der Reaktion ist $c = c - x$.

2. Für $c - x = 0$ wird $t = \infty$, also erst nach unendlich langer Zeit erreicht die Reaktion faktisch ihr Ende.

3. Wenn die Zeiten in arithmetischer Progression wachsen, so nehmen die zugehörigen Konzentrationen $c - x$ in logarithmischer ab, d. h. anfangs rasch, dann immer langsamer.

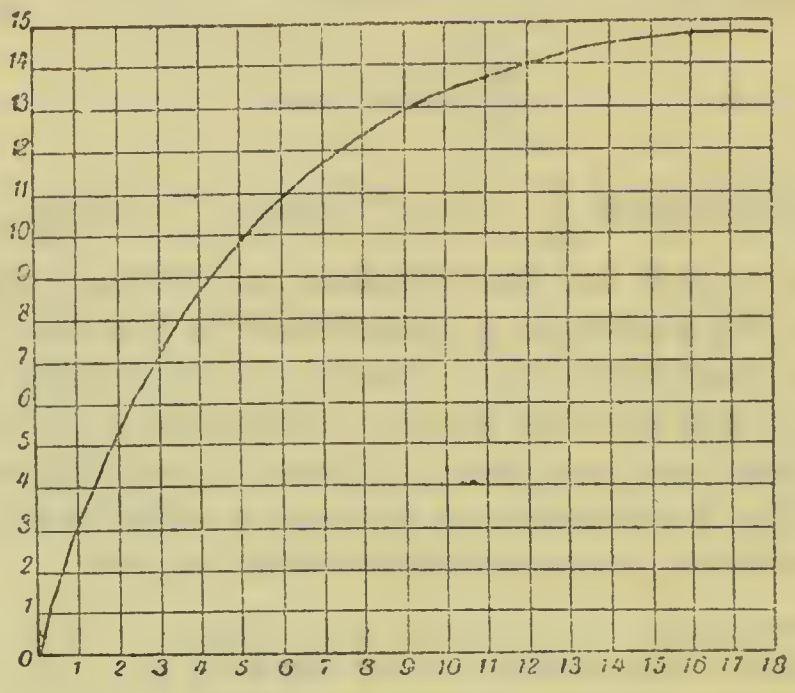


Fig. 24.

Der Vorzug der zweiten Gleichung vor der ersten ist darin gelegen, dass man zu ganz beliebigen Zeiten t nach dem Beginn der Reaktion durch Beobachtung der gerade noch vorhandenen Konzentration $c - x$ den Wert k berechnen, auf Konstanz prüfen und dadurch feststellen kann, ob der ursprüngliche Ansatz, aus dem die zweite Gleichung abgeleitet ist, stimmt, d. h. ob in jedem Moment die Geschwindigkeit gleich k wäre, wenn die Konzentration den Wert 1 hätte.

Kehren wir nun zu dem Beispiel der Rohrzuckerinversion zurück, und verfolgen wir ihren Ablauf mit dem Polarimeter!

Eine bestimmte Lösung drehe zu Anfang eines Versuches die Polarisationsebene um x^0 nach rechts, nach der Inversion um z^0 nach links; $x^0 + z^0$ entspricht dann der Ausgangskonzentration c. Nach einer gewissen Zeit t beträgt die Rechtsdrehung nur noch y^0; dann entspricht dem Abfall der Konzentration von c auf $c - x$, also der umgesetzten Menge x, die Differenz $x^0 - y^0$. Die vorher aufgestellte Gleichung:

$$-\frac{dx}{dt} = k(x - c)$$

lässt sich auf diesen Fall anwenden, obgleich sich nicht bloss eine Verbindung umwandelt, sondern zu den reagierenden Stoffen ausser dem Rohrzucker auch Wasser gehört, entsprechend der Gleichung:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = 2\,C_6H_{12}O_6.$$

Aber die Wassermenge überwiegt in den wässerigen Lösungen gewöhnlich derart über die Rohrzuckermenge, dass man ihre Abnahme vernachlässigen und sie als konstant betrachten kann. Es ist also, als ob bloss vom Rohrzucker Molekül für Molekül sich spaltet; man bezeichnet deshalb die Reaktion nach van't Hoff als monomolekular.

Die experimentelle Verifizierung der aufgestellten Gleichung ist in dem folgenden Versuchsbeispiel enthalten, in dem es sich um die Inversion einer 20%igen Rohrzuckerlösung mit 0·5-norm. Milchsäure bei 25° handelt (nach Nernst):

t'	y_0	$\frac{1}{t}\log\frac{c}{c-x} = k$
0	34·50° ($x°$)	—
1435	31·10	0·2348
4315	25·00	0·2359
11360	13·98	0·2310
16935	7·57	0·2316
29925	— 1·65	0·2330
∞	— 10·77 ($z°$)	—

Man ersieht aus der dritten Zahlenrubrik in der Konstanz von k die Verifizierung des Ansatzes.

Der Wert k ist nun, wie gesagt, ein Mass der Reaktionsgeschwindigkeit; wenn k sich also verdoppelt, so heisst das: die Reaktionsgeschwindigkeit hat sich verdoppelt[1]). Die Bestimmung seiner Grösse bei Anwesenheit wechselnder H^+-Konzentrationen führt so zu dem Satz, dass die Inversionsgeschwindigkeit proportional der Wasserstoffionenkonzentration ist. Dieser Satz hat seine breite Basis in dem früher (S. 112) hervorgehobenen, von Ostwald nachge-

[1]) Will man zwei monomolekulare Reaktionen auf ihre Geschwindigkeiten hin vergleichen, so ist es am bequemsten, die Zeiten gleichen Umsatzes zu vergleichen. Stellt man z. B. die Zeiten des halben Umsatzes t fest, so gilt für k offenbar die Gleichung:

$$k = \frac{1}{t}\ln 2.$$

Unter diesen Umständen sind also die Zeiten umgekehrt proportional den Geschwindigkeiten.

wiesenen Zusammenhang zwischen den Affinitätskonstanten der Säuren und den Inversionsgeschwindigkeiten[1]). Er gilt fast uneingeschränkt; eine sehr beachtenswerte Gültigkeitsgrenze ist immerhin darin gegeben, dass nach Spohr[2]), Arrhenius[3]) u. a. (siehe Kap. 7) die Anwesenheit von Neutralsalzen die Inversionsgeschwindigkeit in erheblichem Masse mitbestimmt („Neutralsalzwirkung"); so steigert ein Gehalt von nur 0·4 Mol *NaCl* die Inversion mit Salzsäure um nicht weniger als 26%. Man wird also bei der Verwendung der Inversionsmethode zur Bestimmung des H^+-Gehaltes einer Lösung stets auf die gleichzeitig anwesenden Salze zu achten haben.

Die H^+-Konzentration im Magensaft. In dieser Hinsicht kann es wegen der meist geringfügigen Beimengung von Salzen als einwandsfrei gelten, wenn man den Gehalt des Magensaftes an „freier Salzsäure" mit der Inversionsmethode misst, so wie es F. A. Hoffmann[4]) auf einen Vorschlag von Ostwald tat. Gerade hier liegt aber auch ein Fall vor, dessen Analyse einzig und allein mit physikochemischen Hilfsmitteln vorgenommen werden kann. Bekanntlich können ja bei Anwesenheit grösserer Mengen von Eiweiss im Magensaft die gewöhnlichen Proben auf „freie Salzsäure" mit Kongorot und anderen Indikatoren negativ ausfallen, während zugleich die Titration mit *NaOH* die Anwesenheit reichlicher „freier Säure" anzeigt. Dies beruht auf nichts anderem, als darauf, dass die Indikatoren nur auf freie „aktuelle" Wasserstoffionen reagieren, bei der Titration aber auch die „potentiellen" H^+ bestimmt werden (siehe S. 116), welche, nach den früheren eingehenden Erörterungen über die Beziehungen zwischen Eiweisskörpern, Säuren und Laugen (S. 139), als in dissoziierbaren und hydrolysierbaren Verbindungen von Säure und Eiweiss enthalten anzusehen sind. Wenn daher die Verdauungskraft eines Magensaftes allein von den aktuellen und nicht von den potentiellen Wasserstoffionen abhängt, so sagt das Titrationsverfahren darüber gar nichts aus, sondern nur ein Verfahren wie die Inversionsmethode, mit der die freien Ionen zu bestimmen sind. (Siehe ferner S. 197).

Die Esterkatalyse als Mass der H^+-Konzentration. Eine zweite Methode, welche zur Messung der Wasserstoffionenkonzentration gerade

---

[1]) Siehe auch: Trevor, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 330 (1892), u. Palmaer, ebenda **22**, 504 (1897).

[2]) Spohr, Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 194 (1888).

[3]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie 4, 237 (1889).

[4]) F. A. Hoffmann, Zentralbl. f. klin. Medizin **10**, 793 (1889) und **11**, 521 (1890). Ferner Schmidts Jahrbücher **233**, 268 (1892).

so gut verwendet werden kann, wie die beschriebene Inversionsmethode, beruht auf der Esterzersetzung in Gegenwart von Säuren. Auch diese Spaltung verläuft nach dem Typus der monomolekularen Reaktion, obwohl die Reaktionsgleichung, etwa für das Methylacetat:

$$CH_3.COO.CH_3 + H_2O = CH_3.COOH + CH_3.OH,$$

einen bimolekularen Vorgang andeutet. Aber ebenso wie bei der Rohrzuckerinversion kann man wegen des grossen Überschusses die aktive Masse des Wassers als konstant setzen und die Reaktion nach der Formel:

$$-\frac{dx}{dt} = k(c - x)$$

analysieren. Die Geschwindigkeitskonstante k für eine bestimmte Temperatur ist dann wiederum ein Mass für die Zahl der Wasserstoffionen[1]). Diese beteiligen sich selbst dabei, ebenso wie bei der Inversion, nicht an dem chemischen Umsatz, da sie bei der Reaktion nicht verbraucht werden, sondern sie wirken allein durch ihre Gegenwart. Solche Stoffe heissen allgemein „Katalysatoren", und man spricht daher im vorliegenden Fall kurz von „Esterkatalyse". Neben der Wirkung der H-Ionen kann auch hier wieder die „Neutralsalzwirkung" sich geltend machen; darin liegt dieselbe Begrenztheit in der Anwendbarkeit der Methode, wie bei der Inversionsbestimmung.

Den Fortgang der Zersetzung kontrolliert man durch Titration von Proben, welche man von Zeit zu Zeit dem Reaktionsgemisch entnimmt. Die bei der Katalyse frei werdende Säure vermehrt ja andauernd den Säuregehalt des Reaktionsgemisches, und die abgespaltene Säure ist ein Mass für die zersetzte Estermenge x. Man könnte einen Moment meinen, dass der Gang der Reaktion hier dadurch kompliziert sein müsste, dass durch die abgespaltene Säure die ursprüngliche aktive Masse der katalysierenden H^+-Ionen fortwährend vermehrt wird; aber wenn die Katalysatorkonzentration von vornherein nicht zu gering genommen wird, so wird die Dissoziation der aus dem Ester abgespaltenen Essigsäure oder einer anderen schwachen Säure durch den H^+-Überschuss praktisch total zurückgedrängt.

Eine besonders empfindliche Esterkatalyse ist die Zerlegung von Diazoessigester durch H-Ionen in Stickstoff und Glykolsäureester nach der Gleichung:

$$N_2.CH.COOC_2H_5 + H_2O = N_2 + CH_2OH.COOC_2H_5$$

---

[1]) Ostwald, Journ. f. prakt. Chemie 28, 449 (1883

(Bredig und Fraenkel)[1]); hier ist noch die katalytische Wirkung von 10^{-4} H^+ nachweisbar. Leider wird die Reaktion durch die Gegenwart von Neutralsalzen sehr gestört. —

Die Verseifungsgeschwindigkeit als Mass der OH^--Konzentration. Ähnliche Methoden, wie sie zur Bestimmung der H^+-Konzentration dienen, sind auch für die ebenso wichtige Bestimmung des Hydroxylionengehaltes zur Anwendung gebracht worden. Erörtern wir als erste Methode das Gegenstück zu der Esterkatalyse mit Säuren, die Verseifung der Ester mit Basen, welche ebenfalls mit einer messbaren Geschwindigkeit ablaufen kann. Das Prototyp ist die Verseifung von Äthylacetat:

$$CH_3.COO.C_2H_5 + NaOH = CH_3.COONa + C_2H_5OH$$

oder richtiger, wenn man nur die tatsächlich reagierenden Bestandteile berücksichtigt:

$$CH_3.COO.C_2H_5 + OH^- = CH_3.COO^- + C_2H_5.OH.$$

In dieser Reaktion verschwinden, wie man sieht, zwei Molekülsorten, die in einer endlichen Konzentration vorhanden sind, im Gegensatz zu den bisher besprochenen, langsam sich verändernden Systemen, in denen die eine reagierende Komponente, Wasser, in einer praktisch unendlich grossen und darum unveränderten Konzentration vorhanden war. Deshalb kann für diesen Reaktionstypus auch nicht die bisher gebrauchte Formel der monomolekularen Vorgänge gelten.

Machen wir wieder die dem Guldberg-Waageschen Gesetz entsprechende Annahme, dass die Reaktionsgeschwindigkeit den aktiven Massen der reagierenden Stoffe oder ihren Konzentrationen proportional ist, so muss für den Fall der Verseifung von Äthylester, bei der je ein Molekül Ester mit einem Molekül Lauge in Reaktion tritt, bei der also gleiche Molenmengen von Lauge und Ester verschwinden, der Ablauf des Prozesses durch die Gleichung darstellbar sein:

$$-\frac{dx}{dt} = k(c_1 - x)(c_2 - x),$$

wenn c_1 und c_2 die Ausgangskonzentrationen von Lauge und Ester bedeuten. Durch Integration lässt sich daraus die Reaktionskonstante berechnen:

$$k = \frac{1}{(c_1 - c_2)\,t} \ln \frac{(c_1 - x)\,c_2}{(c_2 - x)\,c_1}.$$

[1]) Bredig u. Fraenkel, Zeitschr. f. Elektrochem. **11**, 525 (1905); Fraenkel, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 211 (1907); Bredig u. Ripley, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 4015 (1907).

Oder für den Fall, dass gleiche Molenmengen zusammengebracht werden, dass also $c_1 = c_2$ ist, gehen die Gleichungen über in:

$$-\frac{dx}{dt} = k(c-x)^2$$

und:

$$k = \frac{x}{t(c-x)c}.$$

Die Anwendbarkeit dieser Gleichungen der bimolekularen Reaktion zeigt das Beispiel eines Verseifungsversuches (nach Nernst):

Die Zahlen unter z in der folgenden Tabelle bedeuten die Anzahl ccm einer $^1/_{23\cdot26}$-norm. Säurelösung, die zu den verschiedenen Zeiten zur Neutralisation von 100 ccm der Reaktionsflüssigkeit nötig waren. Der erste z-Wert 61·95 ist danach ein Mass für die Laugenkonzentration c_1, 61·95—14·92 ein Mass für die Esterkonzentration c_2, $61{\cdot}95 - z$ ein Mass für x, und führt man noch in der Gleichung für k den natürlichen Logarithmus durch Division mit 0·4343 in den gewöhnlichen dekadischen über, so lässt sich die Geschwindigkeitskonstante leicht nach der Formel berechnen:

$$k = \frac{23{\cdot}26}{0{\cdot}4343 \,.\, 14{\cdot}92 \,.\, t} \log \frac{z \,.\, (61{\cdot}95 - 14{\cdot}92)}{61{\cdot}95\,(z - 14{\cdot}92)}.$$

t	z	k
0	61·95	—
4·89	50·59	2·36
10·37	42·40	2·38
28·18	29·35	2·33
∞	14·92	—

Hier ist also die Geschwindigkeit der Zersetzung, wie vorher durch die H-Ionen, durch die OH-Ionen definiert. Wenigstens dass es auf sie allein ankommt und nicht auch auf die Kationen der Laugen, das kann man daran sehen, dass äquivalente Mengen der starken Laugen $NaOH$, KOH, $Ba(OH)_2$, $Sr(OH)_2$ gleich rasch verseifen, während die schwachen, d. h. wenig dissoziierten Laugen, wie NH_4OH und andere, weniger intensiv wirken (Ostwald).

Aber die beiden zersetzenden Einflüsse unterscheiden sich dadurch voneinander, dass das eine Agens, $H+$, bei seiner Betätigung intakt bleibt, das andere, $OH-$, aufgebraucht wird. Gerade wegen dieses Umstandes sollte man meinen, dass die Messung der Verseifungsgeschwindigkeit für unsere Zwecke, für die Ionenbestimmung in unalterierten Gleichgewichten, hier für die Bestimmung des Hydroxyls, bedeutungslos ist. Das ist aber nicht der Fall, wie die folgende Betrachtung lehrt.

Nehmen wir als möglichst einfaches Beispiel eines im Gleichgewicht befindlichen Systems, an dem OH-Ionen Anteil haben, die verdünnte Lösung eines Salzes einer schwachen Säure mit einer starken Base, z. B. Kaliumcyanid, das mit Wasser nach der Gleichung reagiert:

$$KCN + HOH \rightleftarrows HCN + KOH.$$

Der Gleichgewichtszustand ist dann, da die aktive Masse des Wassers wegen seines grossen Überschusses in einer wässerigen Lösung als konstant gesetzt werden kann, ausgedrückt durch die Formel:

$$[HCN] \,.\, [KOH] = k[KCN].$$

In dem System soll die Konzentration an Hydroxylionen bestimmt werden.

Wenn man Essigester zu der Lösung hinzugibt, so werden die OH-Ionen verbraucht, um den Ester in der Reaktion:

$$CH_3 \,.\, COO \,.\, C_2H_5 + KOH = CH_3COOK + C_2H_5 \,.\, OH$$

zu verseifen. Aber die entstandene Alteration des Gleichgewichtes wird augenblicklich durch Fortgang der Hydrolyse des Cyankaliums kompensiert, es bilden sich neue OH-Ionen, die wieder verbraucht werden, und so fort. Die Konzentration an OH^- ist also in jedem Moment bestimmt durch die Geschwindigkeit, mit der es den Ester verseift, und durch die Tendenz, das Gleichgewicht zwischen KCN einerseits, KOH andererseits immer wieder herzustellen.

Betrachten wir zuerst, wie das Verhältnis der Komponenten dieses Gleichgewichtes im Verlauf der Reaktion sich gestaltet[1]). Nennen wir c_S die Ausgangskonzentration des Salzes, d. h. die Anzahl Mole, die ursprünglich pro Liter aufgelöst wurden, c_L die Konzentration der freien Lauge (gleich $K^+ + OH^-$), x die Konzentration des durch Umsatz mit der Lauge bei der Verseifung entstehenden Kaliumacetats, so ist in einem bestimmten Moment nach Beginn des Prozesses:

$$\begin{aligned} [KOH] &= c_L \,, \\ [HCN] &= c_L + x, \\ [KCN] &= c_S - c_L - x, \end{aligned}$$

das Gleichgewicht also ausgedrückt durch:

$$k\,(c_S - c_L - x) = c_L\,(c_L + x).$$

Ist der Versuch einige Zeit im Gang, so ist bei der Geringfügigkeit der hydrolytischen Dissoziation die Konzentration an Kaliumacetat viel grösser als die an freiem Alkali, c_L verschwindet also neben x, und es wird:

$$c_L = \frac{k\,(c_S - x)}{x}.$$

Das ist der allgemeine Wert für die KOH- oder OH^--Konzentration im Verlaufe des Versuches, von der die Geschwindigkeit des Umsatzes in jedem Moment abhängt. Diese ist dann ausdrückbar durch die Gleichung:

$$-\frac{dx}{dt} \; k_1\,(c_E - x) \cdot \frac{k\,(c_S - x)}{x},$$

in der c_E die Ausgangskonzentration des Esters, k_1 die Reaktionskonstante für die Verseifung von Essigester mit Kalilauge darstellt.

Auf der rechten Seite der Gleichung sind alle Werte bekannt bis auf k; denn k_1 kann man leicht durch einen gewöhnlichen Verseifungsversuch mit Kalilauge ermitteln, und x wird für die Messung der Geschwindigkeit in einem bestimmten Moment durch Titration des dann noch unzersetzten Cyankaliums und Subtraktion des Titers von dem Anfangstiter bestimmt. Man kann also k berechnen, wenn man die Gleichung für die Geschwindigkeit integriert und nach k auflöst:

---

[1]) Nach Shields, Zeitschr. f. physik. Chemie 12, 167 (1893).

$$k = \frac{\frac{c_S}{c_E - c_S} \ln \frac{c_S - x_0}{c_S - x_1} - \frac{c_E}{c_E - c_S} \ln \frac{c_E - x_0}{c_E - x_1}}{k_1 (t_1 - t_0)};$$

x_0 und x_1 sind die Acetatkonzentrationen zu den Zeiten t_0 und t_1.

Nun war das Gleichgewicht zwischen *KCN* und den Produkten seiner hydrolytischen Dissoziation in einem beliebigen Zeitpunkt durch die Gleichung:

$$k(c_S - c_L - x) = c_L (c_L + x)$$

definiert. Für den Beginn des Versuches, in dem $x = 0$ ist, gilt dann:

$$k(c_S - c_L) = c_L^2,$$

und in dieser Gleichung ist nur c_L unbekannt.

Damit ist das gestellte Problem gelöst; wir wissen, wieviel freies Alkali, oder besser, wieviel *OH*− in der ursprünglichen Cyankaliumlösung von der Konzentration c_S enthalten ist. Wie weit die Methode in physiologischen Versuchen zu brauchen ist, davon später!

Die Geschwindigkeit der Diacetonalkoholspaltung als Mass der *OH*−-Konzentration. Eine zweite Methode zur Bestimmung der Hydroxylkonzentration[1]) beruht auf der Umwandlung von Diacetonalkohol in Aceton bei Gegenwart von Alkali nach der Gleichung:

$$CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 . OH = 2\, CH_3 . CO . CH_3.$$

Eigentlich ist die Reaktion eine typisch reversible, aber in verdünnten wässerigen Lösungen ist die Umwandlung des Alkohols fast vollständig, so dass man den Prozess vom Standpunkte der Reaktionskinetik wie einen irreversiblen monomolekularen betrachten kann. Die Reaktion ist also ganz analog der der Rohrzuckerinversion; die *OH*-Ionen werden hier ebenso wenig bei der Umwandlung verbraucht, wie dort die *H*-Ionen, sondern wirken bloss katalytisch, durch ihre Gegenwart, und zwar genau proportional ihrer Konzentration. Da der Alkohol ein um ca. 16% höheres spezifisches Gewicht hat als das Aceton, so ist wegen der bei der Reaktion erfolgenden starken Ausdehnung des Reaktionsgemisches die Umwandlungsgeschwindigkeit bequem mit einem Dilatometer zu verfolgen. Man findet für verschiedene *OH*-Konzentrationen die folgenden Geschwindigkeitskonstanten:

c_{OH}	$k_{ges.}$	$k_{ber.}$
0·08762	0·02181	—
0·04503	0·01110	0·01121
0·01841	0·004372	0·004585
0·00929	0·002222	0·002313
0·00468	0·001053	0·001166
0·00235	0·000445	0·000586

[1]) Koelichen, Zeitschr. f. physik. Chemie 33, 129 (1900).

Die Geschwindigkeit ist also sehr scharf durch den OH^--Gehalt bestimmt. Allerdings eignet sich die Methode nicht zur Messung der Basizität vieler schwacher Laugen; denn die Reaktion verläuft in Gegenwart von Ammoniak und von Aminen langsamer als sie, nach der Dissoziation der Basen zu urteilen, verlaufen sollte, weil sich diese Basen wahrscheinlich mit dem Aceton verbinden. Sie eignet sich ferner nicht, wenn viel Neutralsalz gegenwärtig ist. An deren Abwesenheit war ja auch die Brauchbarkeit der Inversions- und der Estermethode gebunden (S. 150 u. 151). Nur verlangsamen dieselben Salze hier, welche dort beschleunigen (siehe dazu Kap. 7)[1]).

Theorie der Konzentrationsketten. Ich komme nun zu der zweiten Gruppe von Methoden, welche bei der Analyse der Elektrolytgleichgewichte verwendet werden können. Sie beruht auf der Messung der Arbeitsleistung, speziell der Produktion elektrischer Arbeit, welche durch chemische Reaktion in dem zu untersuchenden System gewonnen werden kann. Falls dieser Umsatz in ganz engen Grenzen gehalten wird, ändert sich dabei praktisch die Zusammensetzung des Systems nicht, die gewonnene Arbeitsgrösse ist aber ein Mass für die Konzentration der an der Reaktion beteiligten Ionen. Wie dieses Mass für unsere Zwecke zu berechnen ist, ergibt sich aus dem folgenden.

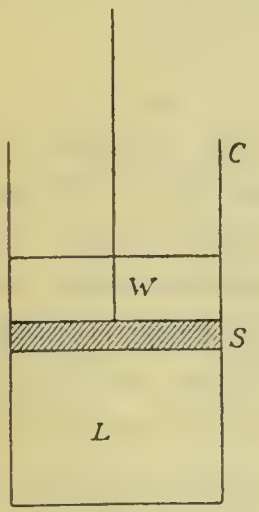


Fig. 25.

Fig. 25 stellt eine osmotische Maschine dar, ähnlich der auf S. 14 abgebildeten; C sei ein Zylinder, in welchem ein aus einer semipermeablen Membran gebildeter Stempel S laufe. Unterhalb des Stempels befinde sich eine verdünnte Lösung L, oberhalb reines Wasser W. Mit diesem Apparat ist es möglich, durch Druck auf den Stempel die darunter befindliche Lösung zu konzentrieren, indem reines Lösungsmittel durch die Stempelsubstanz hindurchtritt. Die Rechnung ergibt, dass, wenn das ursprüngliche Lösungsvolumen v_1 durch die Abwärtsbewegung des Stempels bis auf das Volumen v_2 verkleinert wird, wobei der osmotische Druck der Lösung von p_1 bis p_2 ansteigt, bei Vermeidung aller Energieverluste durch Reibung, also bei isothermer Leitung des Prozesses, pro g-Molekül im Minimum die Arbeit:

$$A = RT \ln \frac{p_2}{p_1}$$

[1]) Über weitere Methoden zur OH^--Messung siehe: Will u. Bredig, Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 2777 (1888) (Umwandlung von Hyoscyamin in Atropin); Osaka, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 661 (1900) (Birotation der Glukose).

aufgewendet werden muss. Umgekehrt vermag dann die gelöste Substanz pro Mol unter den gleichen Bedingungen dieselbe maximale Arbeit zu leisten, wenn sie sich unter Aufwärtsschiebung des Stempels von v_2 auf v_1 ausdehnt. Setzen wir in der Gleichung statt der osmotischen Drucke die molekularen Konzentrationen und statt des natürlichen den dekadischen Logarithmus, so geht die Gleichung über in:

$$A = \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Dieses so ermittelte Arbeitsquantum vermag 1 Mol stets bei Vermeidung unnötiger Energieverluste in maximo zu leisten, wenn es von der höheren Konzentration c_2 auf die niedere c_1 übergeht; dabei geschieht die Arbeitsleistung auf Kosten der Umgebungswärme.

Wir wollen nun annehmen, dass zwei Lösungen von demselben binären Elektrolyten, aber von den verschiedenen Konzentrationen c_1 und c_2 unmittelbar aneinander grenzen, und dass die an ein Grammäquivalent gebundene Elektrizitätsmenge von 96540 Coulomb $= 1\,F$ so durch die beiden Elektrolyte fliesst, dass der positive Strom von der konzentrierteren Lösung (c_2) zur verdünnteren (c_1) gerichtet ist, so bewegt sich (nach S. 100) der Bruchteil $\frac{u}{u+v}$ eines Grammäquivalentes der Kationen in der Richtung des positiven Stromes, geht also von der Konzentration c_2 zur Konzentration c_1 über, und der Bruchteil $\frac{v}{u+v}$ an Anionen bewegt sich in der entgegengesetzten Richtung, von c_1 auf c_2. Der Molenbruch $\frac{u}{u+v}$ der Kationen kann dann dieselbe Arbeit leisten, die aufgewendet werden müsste, um ihn von der niedrigeren Konzentration c_1 auf die höhere c_2 zu bringen, also die Arbeit:

$$A_1 = \frac{u}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Zur Verschiebung der Anionen muss dann umgekehrt die Arbeit:

$$A_2 = \frac{v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}$$

verbraucht werden. Der Gesamtarbeitsgewinn kann also betragen:

$$A = A_1 - A_2 = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Diese Arbeit erscheint nun in einem galvanischen Element als

elektrische Energie; es ist also, da die elektrische Energie als das Produkt von Volt $\times$ Coulomb definiert ist:

$$A = 96540\,\pi = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1},$$

wenn π die elektromotorische Kraft in Volt bedeutet; an der Grenze der beiden Elektrolyte wird also die Potentialdifferenz:

$$\pi = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{RT}{96540 \,.\, 0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}$$

herrschen (Nernst).

Es ist nun schon früher (S. 98) darauf hingewiesen worden, dass tatsächlich die Grenze zweier verschieden konzentrierter Elektrolytlösungen der Sitz einer elektromotorischen Kraft sein muss, welche ihre Ursache in der verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen hat; aus dieser letzteren resultiert das Bestreben der Kationen und Anionen, sich voneinander zu trennen, indem das geschwindere Ion dem langsameren im Konzentrationsgefälle vorauseilt und die verdünntere Lösung mit seiner elektrischen Ladung lädt, welche, je nachdem ob das Kation oder das Anion die grössere Geschwindigkeit hat, positiv oder negativ ist. Nunmehr erfahren wir, wie sich nach Nernst[1]) die Grösse dieser elektromotorischen Kraft berechnen lässt, und ersehen zugleich aus der angegebenen Gleichung, in welcher Beziehung diese Berechnung zu dem Problem der Messung von Ionenkonzentrationen steht, welches uns augenblicklich beschäftigt.

Geben wir der Gleichung für π zunächst noch eine etwas andere Form! R ist, in Kalorien ausgedrückt, gleich 1·99 (S. 12). Ferner ist 1 Kalorie gleich 4·18 Volt $\times$ Coulomb. Für eine Zimmertemperatur von 17°, also $T = 290$, wird dann:

$$\pi = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{1{\cdot}99 \,.\, 290 \,.\, 4{\cdot}18}{96540 \,.\, 0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1} = \frac{u-v}{u+v}\, 0{\cdot}0575 \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Diese Formel ermöglicht die Berechnung von π für den einfachen Fall einer Konzentrationsdifferenz eines und desselben Elektrolyten. Grenzen verschiedene Leiter aneinander, so wird die Formulierung komplizierter. Für den uns später noch interessierenden Fall, dass zwei verschiedene binäre Elektrolyte von gleicher Ionenkonzentration nebeneinander geschaltet sind, gilt die Formel von Planck:

$$\pi = 0{\cdot}0575 \log \frac{u_1 + v_2}{u_2 + v_1},$$

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 613 (1888) u. 4, 129 (1889).

in der u_1 und u_2 die Wanderungsgeschwindigkeit der beiden Kationen, v_1 und v_2 die der beiden Anionen bedeuten.

Flüssigkeits- und Elektrodenpotentiale. Die Gleichungen sind experimentell verifiziert worden. Rechnung und Versuch ergeben aber, dass diese elektromotorischen Kräfte an den Berührungsflächen zweier Elektrolytlösungen meistenteils sehr klein sind; so beträgt z. B., wie man sich leicht ausrechnen kann, für 1-norm. und $^1/_{10}$-norm. Salzsäure π nur 0·0375 Volt, und der Wert wird natürlich noch viel geringer, wenn die Wanderungsgeschwindigkeiten von Kation und Anion nicht so verschieden sind, wie gerade in diesem Fall bei $H+$ und $Cl-$.

Wenn also ein galvanisches Element, in dem verschiedene Elektrolyte aneinandergrenzen, wie z. B. in dem bekannten Daniellelement Zinksulfat und Kupfersulfat, eine bedeutend grössere elektromotorische Kraft besitzt, so müssen die Hauptpotentialdifferenzen nicht an der Berührungsfläche der verschiedenen Lösungen, sondern an den Elektroden gelegen sein. Die Berechnung dieser Differenzen ist also vor allem wichtig; sie gestaltet sich einfach und ähnlich der der Konzentrationspotentialdifferenzen im Fall der sogenannten umkehrbaren Elektroden. Darunter versteht man aus noch zu erörternden Gründen Elektroden, deren Material sich in Ionenform in der sie umspülenden Lösung wiederfindet, also Zink in Zinksulfat, Silber in Silbernitrat u. dgl.

Der elektrolytische Lösungsdruck. Wenn eine Flüssigkeit mit einem Gasraum in Berührung gebracht wird, so verdampft ein Teil, bis der Gasraum mit Dampf gesättigt ist; dieser Sättigung entspricht bei einer bestimmten Temperatur ein bestimmter maximaler „Dampfdruck". In vollkommen analoger Weise löst sich ein fester Stoff in Berührung mit dem reinen Lösungsmittel bis zu einer bestimmten Sättigungskonzentration, welcher ein bestimmter osmotischer „Lösungsdruck" entspricht. Metalle haben nun die Eigentümlichkeit, wenn sie sich lösen, in Ionenform in Lösung zu gehen, man bezeichnet ihren Lösungsdruck als „elektrolytischen Lösungsdruck". Dessen Eigenart bringt es mit sich, dass er nicht durch eine analytische oder osmotische Methode gemessen werden kann, wie etwa der Lösungsdruck von Traubenzucker; denn sobald nur wenige Ionen etwa von Zink sich als $Zn++$ vom übrigen Metall losgelöst haben, entsteht ein beträchtlicher elektrostatischer Zug zwischen dem durch die Ionen positiv geladenen Lösungsmittel und dem ebenso stark negativ geladenen Metall und verhindert ein weiteres, dem Lösungsdruck entsprechendes Abdissoziieren. Es besteht nun also an der Grenze von Metall und Flüssigkeit eine — wie Helmholtz es genannt hat — „elektrische Doppelschicht" von bestimmter Dichte. Der

Sättigungsdruck des Zinks kann aber trotzdem gemessen werden. Taucht etwa Zink nicht in das reine Lösungsmittel Wasser ein, sondern in eine Lösung, welche von vornherein schon Zinkionen enthält, also in die Lösung eines Zinksalzes, so kann eine Zn^{++}-Konzentration C gefunden werden, welche gerade dem Lösungsdruck des metallischen Zinks gleich kommt, ihn kompensiert, so dass das Zink nunmehr keine Tendenz mehr hat, in Ionenform in Lösung zu gehen; man wird den Eintritt dieses Zustandes daran erkennen, dass das Zink, in diese Lösung eingetaucht, keine Ladung annimmt, während es sich in allen niedriger konzentrierten Lösungen von Zinksalz negativ lädt. Wird die Zn^{++}-Konzentration C, welche dem elektrolytischen Lösungsdruck des Zinks entspricht, aber überschritten, so muss Zn^{++} wie Traubenzucker aus seiner übersättigten Lösung in Berührung mit ungelöstem Traubenzucker ausfallen, d. h. das Metall wird sich nun positiv laden; es besteht nun also eine Doppelschicht von umgekehrter Richtung als ursprünglich, wo das Zink in reines Wasser eingetaucht wurde. Danach ist klar, dass Zink, welches man mit einer Zinksalzlösung vom elektrolytischen Lösungsdruck C des Zinks in Berührung bringt, keine elektrische Arbeit zu leisten vermag, dass aber dann, wenn die Zn^{++}-Konzentration nur den Wert c hat, pro Mol Zn^{++} eine Arbeit geleistet werden kann, welche den Wert:

$$A = \pi 2F = \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{C}{c}$$

haben muss, $2F$, weil mit einem Mol des doppelt geladenen Zinkions 2·96540 Coulomb bewegt werden. Bei der Bildung einwertiger Ionen ist danach die Potentialdifferenz zwischen einer metallischen Elektrode und der ihre Ionen enthaltenden Lösung allgemein auszudrücken durch:

$$\pi = \frac{RT}{0{\cdot}4343\,F} \log \frac{C}{c} = 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{c}$$

(Nernst)[1]).

Aus dieser Betrachtung geht nun auch hervor, was man unter einer „umkehrbaren oder reversiblen Elektrode“ zu verstehen hat, nämlich eine solche, an der der Vorgang der Ionenbildung reversibel geleitet werden kann; das ist aber nur dann möglich, wenn der Elektrolyt dieselben Ionen enthält, welche die Elektrode zu bilden vermag.

Im allgemeinen sind die Elektroden Kationenbildner, weil sie meist

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 639 (1888).

aus Metallen bestehen. Es können aber auch Chlor, Brom, Jod u. a. als Elektroden dienen, und diese bilden dann Anionen.

Ein einfaches Mass für die Tendenz zur Ionenbildung, für die Grösse des elektrolytischen Lösungsdruckes gewinnt man, entsprechend der eben gegebenen Formel für umkehrbare Elektroden, wenn man die Elektrodensubstanzen mit Lösungen in Berührung bringt, welche sämtlich die Ionen, die jeweils von der Elektrodensubstanz gebildet werden können, in der gleichen Konzentration c enthalten, und wenn man die elektromotorischen Kräfte π dieser umkehrbaren Elektroden bestimmt. In diesem Sinn sind die folgenden π-Werte[1]) von Elektroden, deren Elektrolyte in bezug auf das Elektrodenion die Konzentration 1 haben, ein Mass für die elektrolytischen Lösungsdrucke; die Plus- und Minuszeichen in der Tabelle geben den Ladungssinn der Elektrode an; das Potential der Wasserstoffelektrode in 1-norm. H^+ (siehe S. 163) ist willkürlich gleich 0 gesetzt[2]), und auf diesen Wert sind die übrigen Werte bezogen[3]):

K	$= (-3{\cdot}1)$	Cu	$= +0{\cdot}329$
Na	$(-2{\cdot}7)$	Hg	$+0{\cdot}753$
Ba	$(-2{\cdot}7)$	Ag	$+0{\cdot}771$
Ca	$(-2{\cdot}55)$	Pt	$+0{\cdot}863$
Mg	$(-1{\cdot}482)$	J	$+0{\cdot}520$
Mn	$-1{\cdot}075$	Br	$+0{\cdot}993$
Zn	$-0{\cdot}770$	Cl	$+1{\cdot}353$
Co	$-0{\cdot}232$	SO_4	$+1{\cdot}9$
Ni	$-0{\cdot}228$	HSO_4	$+2{\cdot}6$
Pb	$-0{\cdot}151$		

Man ersieht aus dieser Tabelle, dass die „unedlen" Metalle eine starke Tendenz haben, Ionen zu bilden, d. h. in Salzform überzugehen, während bei den „edlen" Metallen diese Tendenz gering ist.

Das Daniellelement. Rekapitulieren wir nun kurz zusammenfassend die eben gewonnenen Erfahrungen über die Bedeutung des Elektrodenpotentials, des Lösungsdruckes, des Einflusses der Ionenkonzentrationen an dem Beispiel der Betätigungsweise eines galvanischen Elementes. In dem bekannten Daniellelement $Zn \mid ZnSO_4 \mid CuSO_4 \mid Cu$ herrschen an den Elektroden die einander entgegengerichteten Potentialdifferenzen:

$$\pi_1 = \frac{0{\cdot}0575}{2} \log \frac{C_{Zn}}{c_{Zn}} \quad \text{und:} \quad \pi_2 + \frac{0{\cdot}0575}{2} \log \frac{C_{Cu}}{c_{Cu}}.$$

[1]) Nach Wilsmore, Zeitschr. f. physik. Chemie 36, 91 (1901), ferner: 35, 291 (1900) u. W. Ostwald, ebenda 35, 333 (1900).

[2]) Siehe die Potentialsammlung von Abegg, Auerbach u. Luther, Abhandl. der Bunsen-Gesellsch. Nr. 5, Halle 1911.

[3]) Die eingeklammerten Werte sind nicht sehr zuverlässig; sie sind nicht durch direkte Messung reversibler Elektroden, sondern auf Umwegen bestimmt worden, auf die ich hier nicht eingehen kann.

Da der Lösungsdruck C_{Zn} grösser ist als C_{Cu}, so geht, wenigstens bei der gewöhnlichen Elektrolytfüllung des Elementes, der positive Strom im Element vom Zink zum Kupfer, und seine elektromotorische Kraft ist, wenn wir das Berührungspotential an der Elektrolytgrenzfläche vernachlässigen:

$$\pi = \pi_1 - \pi_2 = \frac{0{\cdot}0575}{2}\left(\log\frac{C_{Zn}}{c_{Zn}} - \log\frac{C_{Cu}}{c_{Cu}}\right).$$

Im allgemeinen benutzt man zur Füllung des Daniells einerseits verdünnte Schwefelsäure, d. h. eine Lösung, die zunächst nur sehr wenig $Zn{+}{+}$ enthält, um den Potentialsprung am Zinkpol recht gross zu machen, andererseits konzentrierte Kupfersulfatlösung, um den Sprung am Kupferpol recht klein zu machen. Dann ist die elektromotorische Kraft, die in Richtung vom Zink zum Kupfer wirkt, so gross wie möglich. Wenn man nun aber die Konzentration des $Cu{+}{+}$ sehr stark herabsetzt, was am einfachsten durch Zusatz von Kaliumzyanid zur Vitriollösung geschieht, da sich dann das komplexe, fast keine Cu-Ionen bildende Salz $K_2(CuCy_4)$ bildet (siehe dazu Kap. 10), so kehrt die Stromrichtung um, weil nun die Potentialdifferenz am Kupferpol wegen der Kleinheit von c_{Cu} über die am Zinkpol überwiegt; das Element arbeitet also im entgegengesetzten Sinne wie sonst.

Berechnung der elektromotorischen Kraft einer Konzentrationskette. In der Formel für die elektromotorische Kraft des Daniellelementes sind ausser π zwei Unbekannte enthalten, nämlich C_{Zn} und C_{Cu}; die Übereinstimmung zwischen der Nernstschen Theorie der Stromerzeugung und der Wirklichkeit lässt sich also hier nicht ohne weiteres durch Rechnung zeigen. Aber leicht möglich ist es bei manchen der sogenannten Konzentrationsketten, d. h. bei Ketten, in denen zwei Lösungen desselben Elektrolyten, die sich nur durch eine Konzentrationsdifferenz voneinander unterscheiden, nebeneinander geschichtet sind. Taucht man in die beiden Lösungen gleiche Elektroden, konstruiert man z. B. eine Kette:

$$Ag \mid c_1 AgNO_3 \mid c_2 AgNO_3 \mid Ag,$$

in der die Konzentration c_2 über c_1 überwiegt, so ist die vollständige Berechnung von deren Spannung und der Vergleich des gefundenen Wertes mit dem gemessenen möglich. Denn die Spannung ist:

$$\pi = 0{\cdot}0575 \log\frac{C}{c_1} - 0{\cdot}0575 \log\frac{C}{c_2} - \frac{u-v}{u+v}\,0{\cdot}0575 \log\frac{c_2}{c_1}, \text{ oder:}$$

$$\pi = 0{\cdot}0575 \log\frac{c_2}{c_1} - \frac{u-v}{u+v}\,0{\cdot}0575 \log\frac{c_2}{c_1} = \frac{2v}{u+v}\,0{\cdot}0575 \log\frac{c_2}{c_1}.$$

Die einzige Unbekannte C ausser dem gesuchten π hebt sich also heraus. In derartigen Versuchen bestätigt die Praxis die Theorie aufs vollkommenste.

Die Säure-Alkalikette und die Dissoziationskonstante des Wassers. Zu den Konzentrationsketten gehört auch die altbekannte Becquerel-

sche Säure-Alkalikette. Taucht man Platinelektroden einerseits in Säure, andererseits in Lauge, so erhält man ein Element von ziemlich starker Spannung. Damit diese konstant ist, muss das Platin an beiden Polen mit Sauerstoff oder mit Wasserstoff gesättigt sein; das ist am ehesten möglich, wenn Platinblech mit einem feinen Überzug von elektrolytisch niedergeschlagenem Platinmohr versehen wird, das wegen seiner der feinen Metallverteilung entsprechenden enormen Oberfläche besonders befähigt ist, Gase zu absorbieren. Die Sättigung mit dem Gas nimmt man in der Weise vor, dass man die „platinierten" Platinbleche zur Hälfte in die Elektrolyte eintauchen, zur Hälfte in eine abgeschlossene Atmosphäre von Sauerstoff oder von Wasserstoff hineinragen lässt[1]). Solche „Gaselektroden" verhalten sich ganz wie metallische; Wasserstoffelektroden liefern Wasserstoffionen, Sauerstoffelektroden durch Reaktion von $2\,H_2O$ mit O_2 Hydroxylionen. Das als Träger der Gase und als Leiter der Elektrizität dienende Platin dissoziiert natürlich dazu noch Platinionen ab, wenn auch seiner Natur als Edelmetall entsprechend sehr wenige; diese spielen aber, da die Elektrolytlösungen keine Platinionen sonst enthalten, und die Lösungsdrucke darum gleich stark in entgegengesetzten Richtungen wirken, keine Rolle.

Bauen wir nun die „Gaskette" aus Wasserstoffelektroden, normaler Säure und normaler Lauge auf, so tritt der positive Strom an der Säureelektrode aus; die elektromotorische Kraft beträgt bei 18° ungefähr 0·76 Volt. Diese Spannung ist die Summe dreier Potentialdifferenzen. An der Säureelektrode ist die Differenz:

$$\pi_1 = 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{c_1},$$

wo C den elektrolytischen Lösungsdruck des Wasserstoffes, c_1 die Konzentration an H^+ in der Säure bedeutet. Diese ist in der 1-Normallösung einer starken Säure etwa 0·80, da die Säure ungefähr zu 80% dissoziiert ist. An der Alkalielektrode herrscht die Spannung:

$$\pi_2 = 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{c_2},$$

c_2 ist ein geringer, wenn auch endlicher Wert von H^+, da ja das Wasser, wie wir früher sahen, in schwachem Masse in H^+ und OH^- dissoziiert ist. Zwischen den an Ionen gleich konzentrierten Lösungen von Natronlauge und Salzsäure endlich herrscht die Potentialdifferenz:

$$\pi_3 = 0{\cdot}0575 \log \frac{u_{Na} + v_{Cl}}{u_H + v_{OH}}.$$

[1]) Siehe darüber: Smale, Zeitschr. f. physik. Chemie 14, 577 (1894).

Die Gesamtspannung der Kette H_2 | norm. $NaOH$ | norm. HCl | H_2 ergibt sich danach zu:

$$\pi = \pi_2 - \pi_1 + \pi_3 = 0{\cdot}76 = 0{\cdot}0575 \log \frac{0{\cdot}8}{c_2} + 0{\cdot}0575 \log \frac{109}{492},$$

und daraus berechnet sich c_2 zu $1 . 10^{-14}$. Da die Konzentration an Hydroxylionen in der Lauge 0·8 beträgt, so ergibt sich auf diese Weise für die Dissoziationskonstante des Wassers in guter Übereinstimmung mit dem von Kohlrausch durch Leitfähigkeitsmessungen gefundenen Wert (S. 127) $[H^+] . [OH^-] = 1 . 10^{-14} . 0{\cdot}8 = 0{\cdot}8 . 10^{-14}$ (Ostwald, Arrhenius, Nernst)[1].

An Stelle der Wasserstoffelektroden kann man ebenso gut auch Sauerstoffelektroden benutzen, die, wie schon gesagt wurde, als Hydroxylelektroden fungieren. Die elektromotorische Kraft der Kette ist genau die gleiche wie bei Beschickung mit Wasserstoff, so wie die Theorie es begreiflicherweise auch verlangt. In diesem Falle ist die Unbekannte die Konzentration der Hydroxylionen in der normalen Säure, und diese muss wegen der gleich starken Dissoziation der normalen Säure und der normalen Lauge ebenso gross sein, wie die der Wasserstoffionen in der Lauge.

Elektrochemische Messung der H^+- und OH^--Konzentration. Hiermit haben wir in der Verwendung der Gaselektroden ein Mittel gefunden, H^+ und OH in der für unsere Zwecke erwünschten Weise, nämlich bei Aufrechterhaltung etwaiger bestehender Gleichgewichtszustände, zu messen. Immer wenn man das Kontaktpotential zwischen einer zu analysierenden Lösung, die die Ionen des Wassers enthält, und einer Lauge, resp. Säure von bekannter Konzentration ausschalten oder hinreichend verkleinern kann, kann man auch mit Wasserstoff- oder Sauerstoffelektroden die Menge der H- oder OH-Ionen bestimmen. Diese Methode hat vor den früher erörterten auf der Messung von Reaktionsgeschwindigkeiten beruhenden Methoden den grossen Vorzug, dass sich mit ihr Spuren der uns interessierenden Ionen ermitteln lassen, die längst ausserhalb des Messbereiches der anderen Methoden gelegen sind, und dass der Nachweis nicht an die Bedingung des Fehlens von Neutralsalzen gebunden ist.

Elektrochemische Messung anderer Ionenkonzentrationen. Die Anwendungen auf physiologische Probleme sollen erst später erörtert

[1] Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **11**, 521 (1893); Arrhenius, ebenda **11**, 805 (1893); Nernst, ebenda **14**, 155 (1894). Ferner: Wijs, Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 514 (1893); Shields, ebenda **12**, 167 (1893) u. C. W. Kanolt, Journ. Amer. Chem. Soc. **29**, 1402 (1907).

werden. Zuvor soll jedoch die hier naheliegende Frage beantwortet werden, ob sich nicht die Messung der übrigen, für physiologische Fragen belangreichen Ionen nach dem gleichen Prinzip durchführen lässt. Das ist nun leider nur in beschränktem Masse der Fall. Die Bestimmung der Konzentration mancher Schwermetallionen würde allerdings keine Schwierigkeiten bieten; man hätte nur nötig, Konzentrationsketten mit den verschiedenen Metallen als umkehrbaren Elektroden zu formieren. Aber die Schwermetalle kommen ja für physiologische Probleme so gut wie gar nicht in Betracht. Viel wichtiger sind wegen ihrer Beziehungen zu den organischen Kolloiden (Kap. 7) und zu gewissen Lebensäusserungen (siehe Kap. 10—12) die Ionen der Leichtmetalle, wie Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium. Aber die Zersetzlichkeit der reinen Metalle in Gegenwart von Wasser bereitet hier Schwierigkeiten. Drucker[1]) hat jedoch neuerdings für das Barium eine Messmethode angegeben, die sich vielleicht auch bei den anderen Metallen bewährt. Man bereitet sich ein 0·1%iges Bariumamalgam, das in einem evakuierten Gefäss aufgehoben wird. Aus diesem Gefäss lässt man erst im Moment des Gebrauchs das Amalgam in die Elektrodengefässe einlaufen, gibt dazu die zu vergleichenden luftfreien Lösungen und misst sofort. Erst nach mehreren Minuten entwickelten sich störende Gasblasen[2]).

Einfacher ist die Messung der Anionkonzentrationen. Man bestimmt ihre Konzentration allerdings nicht den früheren Bemerkungen entsprechend, indem man aus ihnen Elektroden formiert analog den Hydroxydelektroden, etwa indem man durch Beladen von Platin mit gasförmigem Chlor Chlorelektroden herstellt; das ist möglich, aber wegen der chemischen Aktivität des Chlors in vielen Fällen ganz unzweckmässig. Auf einem Umwege gelangt man jedoch zum Ziel. Zur Erläuterung diene die folgende Kette:

Ag | norm. $AgNO_3$ | norm. KNO_3 | norm. KCl, $AgCl_{(fest)}$ | Ag.

Die eine Silberelektrode ist also mit dem ausserordentlich schwer löslichen Chlorsilber bedeckt, und auf dieses ist normale Chlorkaliumlösung geschichtet. Zwischen diese und die die andere Elektrode umspülende Silbernitratlösung ist die normale Salpeterlösung nur geschaltet, um die Niederschlagsbildung bei der Berührung von Ag^+ und Cl^- zu verhindern. Die Kette ist eigentlich nichts weiter als eine Konzentrationskette für Silberionen, denn entsprechend der freilich geringfügigen

[1]) Drucker, Zeitschr. f. Elektroch. **19**, 804 (1913).

[2]) Siehe auch die Methode der Kompensationsdialyse von Michaelis und Rona, S. 46.

Löslichkeit des Chlorsilbers sind Silberionen in der Chlorkaliumlösung enthalten. Misst man nun die Spannung dieser Kette und zieht die berechenbaren Potentialdifferenzen an den zwei Berührungsstellen der drei Lösungen in Betracht, so kann man den Gehalt an Ag^+ in der Chlorkaliumlösung berechnen. Dieser ist nun im allgemeinen ganz davon abhängig, wieviel Chlorionen anwesend sind; denn der Gehalt wird stets durch die Gleichung:

$$[Ag^+] . [Cl^-] = k$$

geregelt sein. Jedem schwerlöslichen Salz, dessen Lösung mit Bodenkörper in Berührung ist, entspricht ja ein Löslichkeitsprodukt, das nicht überschritten werden kann (S. 119). Bestimmt man also in der beschriebenen Kette $[Ag^+]$, und kennt man das Löslichkeitsprodukt des Chlorsilbers k, so kennt man auch den Chlorionengehalt der Chlorkaliumlösung. Man kann die Richtigkeit dieser Überlegungen für den besprochenen Fall nachweisen; denn den Gehalt an Cl^- in einer normalen KCl-Lösung weiss man von vornherein, und k findet man durch Leitfähigkeitsbestimmungen an reinem Wasser, das mit Chlorsilber geschüttelt ist[1]).

Ähnlich wie in diesem Falle für das Anion Cl^- lassen sich mit anderen Ketten andere Anionen quantitativ feststellen. Das prinzipiell Wichtige an der Methode ist die Herstellung einer Elektrode, die mit einem schwerlöslichen Salz des Elektrodenmetalls bedeckt ist und eintaucht in die Lösung eines leichtlöslichen Salzes, dessen zu messendes Anion mit dem Anion des schwerlöslichen Salzes übereinstimmt. Eine ähnliche, besonders genau reproduzierbare Elektrode für Chlorionenbestimmung ist dementsprechend $Hg \mid HgCl_{fest}, KCl$, Ostwalds „Normalelektrode". Quecksilber ist wegen der Schwerlöslichkeit der Merkurosalze überhaupt sehr geeignet zum Aufbau von Elektroden, mit denen man Anionen bestimmen kann. Zur $SO_4^=$-Bestimmung kann z. B. die Elektrode von Bugarszky[2]) $Hg \mid HgSO_{4fest}, K_2SO_4$, zur Br^--Bestimmung die Elektrode $Hg \mid HgBr_{fest}, KBr$ Verwendung finden. Die folgende Tabelle enthält einige Potentialwerte für Hg-Elektroden bei ver-

[1]) Das sich dann auflösende Chlorsilber kann man wegen der minimalen Konzentration als vollständig dissoziiert ansehen. Die Leitfähigkeit der Lösung ist daher ein Mass für alles in Lösung befindliche $AgCl$. Wäre dessen Menge 1 Mol in 1 Liter, so betrüge die Leitfähigkeit μ_∞ (nach S. 101) $u + v = 119{\cdot}8$. Beträgt sie aber nur x, so sind nur $\frac{x}{119{\cdot}8}$ Mole in einem Liter enthalten. Bei Ausführung der Messung findet man, dass die gesättigte $AgCl$-Lösung bei 18° 0·0000117-normal ist.

[2]) Bugarszky, Zeitschr. f. anorg. Chemie 14, 145 (1897).

schiedenen Temperaturen, das Potential einer Wasserstoffelektrode in 1-norm. H^+ gleich Null gesetzt[1]):

Elektrode	0°	18°	25°
$Hg \mid HgCl$, 0·1 KCl	+ 0·337	+ 0·337	+ 0·337
$Hg \mid HgCl$, 1·0 KCl	+ 0·289	+ 0·286	+ 0·285
$Hg \mid Hg_2SO_4$, 0·1—0·5 H_2SO_4		+ 0·68	
$Hg \mid HgO$, 0·1 $NaOH$	+ 0·184		+ 0·166
$Hg \mid HgO$, 1·0 $NaOH$	+ 0·113		+ 0·111

Messung von H^+ und OH^- mit Indikatoren. Zu den reaktionskinetischen und zu dem elektrochemischen Verfahren der H^+- und OH^--Bestimmung kommt nun noch eine dem Gebiet der chemischen Statik angehörende dritte Methode, welche als Indikatorenmethode bezeichnet wird. Dabei handelt es sich um folgendes: Wir haben früher (S. 132) gesehen, dass als Indikatoren solche Substanzen zu bezeichnen sind, welche bei einer bestimmten kleinen Veränderung in der H^+-, bzw. OH^--Konzentration einer Lösung ihre Farbe wechseln; bei der einen H^+-Konzentration haben sie noch die eine, bei einer anderen nur wenig von der ersten verschiedenen Konzentration eine andere Farbe. Der Farbumschlag erfolgt, wie wir auch schon erwähnten, bei verschiedenen Indikatoren an verschiedenen Stellen der ganzen möglichen Skala der H^+-Konzentrationen, und es kommt daher nur darauf an, einen Satz von Indikatoren aufzufinden, welche alle bei verschiedenen H^+-Konzentrationen in ihrer Farbe umschlagen, um ein überaus einfaches kolorimetrisches Verfahren in Händen zu haben, mit dem unsere Aufgabe zu lösen ist. Solche Indikatorensätze sind mehrfach ausprobiert worden, zuerst von Friedenthal[2]) und von Nernsts Schülern Salessky[3]) und Fels[4]); ihre Sätze mussten dann, wie wir sehen werden, für die speziellen physiologischen Zwecke mehrfach modifiziert werden und bedürfen auch heute noch gewisser Vervollkommnungen.

Das Aufsuchen geeigneter Indikatoren hat zur Voraussetzung, dass man zuerst einmal eine ganze Serie von Lösungen mit verschiedenen, genau bekannten H^+-Gehalten herstellt. Einfache Verdünnung einer starken Säure oder einer starken Lauge führt hier nicht ans Ziel, da solche Lösungen äusserster Verdünnung, z. B. von 1 Milliontel Norma-

[1]) Auerbach, Zeitschr. f. Elektroch. **18**, 13 (1912).

[2]) Friedenthal, Zeitschr. f. Elektrochemie **10**, 113 (1904); Zeitschr. f. allgem. Physiol. **4**, 44 (1904).

[3]) Salessky, Zeitschr. f. Elektrochemie **10**, 204 (1904).

[4]) Fels, Zeitschr. f. Elektrochemie **10**, 208 (1904).

lität, wie sie notwendig sind, gegen kleinste Verunreinigungen, wie etwa gegen die Kohlensäure der Luft oder gegen das Alkali des Glases, sehr empfindlich wären. Am zweckmässigsten ist es, nach dem Vorgehen von v. Szily[1]) und von Nernst und Fels Mischungen von schwachen Säuren, bzw. Basen und den zugehörigen Salzen herzustellen, deren H^+- und OH^--Gehalt, wie auf S. 118 gezeigt wurde, berechnet werden kann.

Diese Mischungen bieten folgenden Vorteil: schon eine schwache Säure oder Base allein, also etwa Essigsäure oder Ammoniak, ist gegen kleine basische oder saure Beimengungen weniger empfindlich, als eine starke Säure oder Base in der gleichen Konzentration. Die letzteren sind schon bei mässiger Verdünnung vollständig dissoziiert, und daher verringert sich z. B. der OH^--Gehalt einer 0·01-norm. Lösung einer starken Base, wenn man ein Zehntel der äquivalenten Menge an starker Säure zusetzt, um ein volles Zehntel. Für schwache Basen oder Säuren gilt aber nach dem Massenwirkungsgesetz (S. 102 u. 116):

$$[OH^-] = \sqrt{k[b]}, \quad \text{bzw.} \quad [H^+] = \sqrt{k[s]},$$

wo $[b]$ und $[s]$, wenn die Verdünnungen nicht zu grosse sind, die Gesamtmengen an Base und Säure bedeuten. Wie leicht ersichtlich, ändert sich hier keineswegs die OH^-- oder H^+-Konzentration um ein Zehntel, wenn durch Zusatz des Zehnteläquivalentes an starker Säure oder Base $[b]$ oder $[s]$ um ein Zehntel verringert werden. Was nun für die reinen Lösungen von schwacher Säure oder Base gilt, das gilt in noch vermehrtem Masse für die genannten Gemische mit den zugehörigen Salzen, welche die Dissoziation der Säure und Base noch weiter zurückdrängen. Man erhält also durch solche Mischung nicht bloss Lösungen mit besonders kleinen und doch definierten H^+- oder OH^--Gehalten, sondern es entstehen in den undissoziierten Säure- und Basenanteilen auch sozusagen grosse Reservoire für die Nachlieferung von H^+ und OH^-, wenn von den frei vorhandenen H^+- und OH^--Mengen ein Teil verbraucht wird; die Gemische stellen also, nach einem Ausdruck von Fernbach und Hubert[2]), „Puffer“ gegen Reaktionsstörungen oder „Reaktionsregulatoren“ dar. Diese Tatsachen haben, wie wir nachher sehen werden, nicht bloss für unsere momentane Aufgabe, sondern auch für das Verständnis der Reaktionseinstellung im Organismus grosse Bedeutung.

---

[1]) v. Szily nach Friedenthal loc. cit.

[2]) Zitiert von Sörensen.

Eine für die Eichung der Indikatoren brauchbare Skala von H^+-, bzw. OH^--Werten kann man nun durch folgende drei Gemische erhalten: Essigsäure + Natriumacetat, Ammoniak + Ammoniumchlorid und primäres + sekundäres Natriumphosphat; in diesen drei Gemischen bestehen bei 18° (für andere Temperaturen siehe S. 112, 115 u. 132) die Gleichgewichte:

$$[H^+] = 1{\cdot}8 \,.\, 10^{-5} \,.\, \frac{[CH_3COOH]}{[CH_3COONa]},$$

$$[OH^-] = 1{\cdot}8 \,.\, 10^{-5} \,.\, \frac{[NH_3]}{[NH_4Cl]},$$

$$[H^+] = 2{\cdot}0 \,.\, 10^{-7} \,.\, \frac{[NaH_2PO_4]}{[Na_2HPO_4]}.$$

Mit den Essigsäuregemischen gelangt man leicht bis ins Gebiet $[H^+] = 10^{-6}$, mit den Ammoniakgemischen bis $[OH^-] = 10^{-6}$, bzw. $[H^+] = 10^{-8}$, und die Phosphatgemische geben die besonders wichtigen Zwischenstufen von $[H^+]$, bzw. $[OH^-] = 10^{-6} - 10^{-8}$. Tabellen für den H^+-Gehalt in den verschiedenen Essigsäure- und Ammoniakgemischen wurden bereits früher (S. 118) gegeben. Zur Ergänzung enthält die folgende Tabelle die H^+-Werte für die Phosphatgemische[1]):

Prim. Phosphat / Sek. Phosphat	$[H^+]_{18°}$	$[H^+]_{37°}$
$^{32}/_{1}$	$0{\cdot}64 \,.\, 10^{-5}$	$0{\cdot}77 \,.\, 10^{-5}$
$^{16}/_{1}$	$0{\cdot}32 \,.\, 10^{-5}$	$0{\cdot}38 \,.\, 10^{-5}$
$^{8}/_{1}$	$0{\cdot}16 \,.\, 10^{-5}$	$0{\cdot}19 \,.\, 10^{-5}$
$^{4}/_{1}$	$0{\cdot}80 \,.\, 10^{-6}$	$0{\cdot}96 \,.\, 10^{-6}$
$^{2}/_{1}$	$0{\cdot}40 \,.\, 10^{-6}$	$0{\cdot}48 \,.\, 10^{-6}$
$^{1}/_{1}$	$0{\cdot}20 \,.\, 10^{-6}$	$0{\cdot}24 \,.\, 10^{-6}$
$^{1}/_{2}$	$1{\cdot}0 \,.\, 10^{-7}$	$0{\cdot}12 \,.\, 10^{-6}$
$^{1}/_{4}$	$0{\cdot}5 \,.\, 10^{-7}$	$0{\cdot}60 \,.\, 10^{-7}$
$^{1}/_{8}$	$0{\cdot}25 \,.\, 10^{-7}$	$0{\cdot}30 \,.\, 10^{-7}$
$^{1}/_{16}$	$0{\cdot}12 \,.\, 10^{-7}$	$0{\cdot}15 \,.\, 10^{-7}$
$^{1}/_{32}$	$0{\cdot}61 \,.\, 10^{-8}$	$0{\cdot}75 \,.\, 10^{-8}$

An diesen Gemischen sind nun von verschiedenen Autoren Serien von Indikatoren ausprobiert worden, die sukzessive in dem H^+-Kon-

[1]) Andere Gemische als die genannten, nämlich Salzsäure, bzw. Natronlauge mit Glykokoll, Natriumcitrat oder Natriumborat, sind noch von Sörensen [Biochem. Zeitschr. 21, 131 (1909), ferner die zusammenfassende Darstellung in den Ergebn. d. Physiologie 12, 393 (1912)] verwendet worden. Dieser hat auch durch überaus sorgfältige Gaskettenmessungen die theoretischen H^+-Werte nachgeprüft und die Ergebnisse in einem übersichtlichen, für die Herstellung bestimmter H^+-Konzentrationen gut brauchbaren Schema zusammengestellt. Über den H^+-Gehalt von Gemischen von primärem Phosphat und Phosphorsäure siehe Kozawa, Biochem. Zeitschr. 60, 146 (1914).

zentrationsgebiet von 2 bis 10^{-14} in ihrer Farbe umschlagen[1]). Die Serien sind aber für unsere Zwecke nicht gleichwertig, weil es sich, besonders durch die Untersuchungen von Sörensen[2]), gezeigt hat, dass die spezielle Zusammensetzung der physiologischen Flüssigkeiten die Verwendung gewisser Indikatoren verbietet.

Fehlerquellen bei der Indikatorenmethode. Namentlich die Anwesenheit von Eiweisskörpern und deren ersten Abbauprodukten repräsentiert eventuell eine erhebliche Fehlerquelle; denn gewisse Indikatoren schlagen in ihrer Farbe in Gegenwart dieser bei einem ganz anderen $[H^+]$-Wert um, als bei ihrer Abwesenheit, wenn sie nicht gar entfärbt werden[3]). Die folgende Tabelle nach Sörensen gibt ein paar recht prägnante Fälle des differenten Verhaltens:

Messung mit	Saure Peptonlösung	Saure Lösung von Hühnereiweiss
Gaskette	$10^{-2.59}$	$10^{-2.49}$
Methylviolett	$10^{-2.55}$	$10^{-2.53}$
Benzolazoanilin	$10^{-2.61}$	$10^{-2.80}$
p-Benzolsulfosäureazobenzylanilin	$10^{-2.83}$	$< 10^{-3.68}$
Kongorot	$10^{-3.99}$	$< 10^{-5.30}$

Man sieht, wie die von Methylviolett und Benzolazoanilin angegebenen $[H^+]$-Werte mit den als zuverlässig zu betrachtenden Gaskettenwerten übereinstimmen; sie sind also Indikatoren, welche auch bei Gegenwart von Eiweisskörpern richtig funktionieren. Die nächsten beiden Indikatoren zeigen jedoch Störungen, und namentlich das oft verwendete Kongorot versagt hier gänzlich. Beide sind Azofarbstoffe, und für diese findet Sörensen überhaupt eine besonders grosse Empfindlichkeit gegen Eiweissbeimengungen. Wahrscheinlich spielen hier, entsprechend dem kolloiden Charakter dieser und mancher anderer Farbstoffindikatoren, Adsorptionsreaktionen mit den ebenfalls kolloiden Eiweisskörpern hinein (siehe Kap. 6 u. 7). Die Eiweissanwesenheit bedingt es, dass für gewisse Reaktionsgebiete bisher überhaupt keine ganz einwandfreien Indikatoren zur physiologischen Verwendung existieren; das gilt z. B. gerade für die Untersuchung des eiweissreichen Blutserums. In solchen Fällen muss man auf die zwar umständlichere, aber fehlerfreie Gaskettenmessung als Standardmethode zurückgreifen[4]).

Eine andere Fehlerquelle ist in der Anwesenheit von Neutral-

[1]) Einen schönen Vorlesungsversuch zur Demonstration der Indikatorenfunktion gab Nernst an [Ber. d. d. chem. Ges. 42, 3178 (1909)].

[2]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. 21, 131 (1909).

[3]) Siehe z. B. Walburn, Biochem. Zeitschr. 48, 291 (1913).

[4]) Siehe dazu Sörensen, loc. cit. S. 192.

salzen in den zu untersuchenden Flüssigkeiten gelegen; d. h. manche Indikatoren schlagen in Gegenwart von Salzen bei einer anderen Reaktionsstufe um als sonst. Wenn z. B. die Gaskettenmessung für 0·01-norm. HCl + 0·3-norm. KCl den Wert $[H^+] = 10^{-2·05}$ ergibt, so zeigt Methylgrün den Wert $10^{-1·82}$ an. Diese Fehlerquelle hat im allgemeinen für uns keine grosse Bedeutung. Nur wenn grosse Salzgehalte, wie z. B. die des Meerwassers, in Frage kommen, dann ist zu berücksichtigen, dass viele Indikatoren falsche Angaben machen. Indessen bei denjenigen Indikatoren, welche gerade die gewöhnliche Reaktionsbreite des Meerwassers $[H^+] = 10^{-7} - 10^{-9}$ (siehe S. 195) umfassen, sind auch dann die Abweichungen keine erheblichen; nach Sörensen[1]) sind z. B. nur folgende Zahlen von den Exponenten der Konzentrationswerte abzuziehen, um die richtigen $[H^+]$-Werte für Meerwasser zu erhalten:

	bei 35‰ Salz	bei 20‰ Salz
p-Nitrophenol	0·12	0·08
Neutralrot	0·10	0·05
Phenolphthalein	0·21	0·16

Auch bei dieser Störung handelt es sich wahrscheinlich meist um eine Beziehung zu den kolloiden Eigenschaften, welche nach Wolfgang Ostwald[2]) den meisten Indikatoren zukommen; dafür spricht unter anderem auch, dass nach Michaelis und Rona[3]) Kongorot verschiedene $[H^+]$-Werte anzeigt, je nachdem das anwesende Salz ein ein-, zwei- oder dreiwertiges Kation hat (siehe dazu Kap. 7).

Von der Besprechung weiterer Fehlerquellen soll hier abgesehen werden. Das Fazit der genauen Prüfung vieler Indikatoren ist die Eliminierung sonst gebräuchlicher Substanzen, wie Lakmoid, Cochenille, Kongorot, Alizarin, aus den zum Zweck der $[H^+]$-Messung im physiologischen Versuch zusammengestellten Serien und Ersatz durch geeignetere Stoffe. Auf die Weise entstand die folgende Zusammenstellung von Sörensen[4]); in ihr ist für jeden Indikator dasjenige Gebiet von

[1]) Sörensen loc. cit.; ferner Sörensen und Palitzsch, Biochem Zeitschr. **24**, 387 (1910). Eine tabellarische Übersicht über die Grösse der anzubringenden Korrekturen, auch bei Untersuchung von Meerwasser mit geringem Salzgehalt, siehe bei Sörensen und Palitzsch, Biochem. Zeitschr. **51**, 307 (1913).

[2]) Wolfgang Ostwald, Kolloidzeitschr. **10**, 97 (1912).

[3]) Michaelis und Rona, Zeitschr. f. Elektroch. **14**, 251 (1908); Biochem. Zeitschr. **23**, 61 (1909).

[4]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 253 (1909); ferner **22**, 352 (1909) und Sörensen und Palitzsch, ebenda **24**, 381 (1910); Palitzsch, ebenda **37**, 131 (1911). — Siehe ferner die Zusammenstellung von Salm, Zeitschr. f. physik. Chemie **57**, 471 (1906) und **63**, 83 (1908); ferner Friedenthal und Salm, Zeitschr. f. Elektroch. **13**, 125 (1907).

H^+-Konzentrationen angegeben, innerhalb dessen seine Farbe umschlägt, und zwar sind der Einfachheit halber nach Sörensen statt der H^+-Konzentrationen die „Wasserstoffionenexponenten“ (also z. B. statt $10^{-3.7}$ 3·7) angegeben:

Indikator	Wasserstoffionen-Exponenten	Farbenumschlag
Methylviolett	0·1 — 3·2	grünblau — violett
Mauvein	0·1 — 2·9	grünblau — violett
Phenylaminoazobenzol[1])	1·2 — 2·1	rot — gelb
Phenylaminoazobenzolsulfosäure (Tropäolin 00)	1·4 — 2·6	rot — gelb
Benzylaminoazobenzol	2·3 — 3·3	rot — gelb
Benzylaminoazobenzolsulfosäure	1·9 — 3·3	rot — gelb
m-Chlordiäthylaminoazobenzolsulfosäure	2·6 — 4·0	rot — gelb
Dimethylaminoazobenzolsulfosäure (Methylorange)	3·1 — 4·4	rot — gelb
Benzolazo-α-naphthylamin	3·7 — 5·0	rot — gelb
α-Naphthylaminazobenzolsulfosäure	3·5 — 5·7	rot — gelb
Dimethylaminoazobenzol-*o*-carbonsäure (Methylrot)	4·2 — 6·3	rot — gelb
p-Nitrophenol	5·0 — 7·0	farblos — gelb
Neutralrot	6·8 — 8·0	rot — orange
Rosolsäure	6·9 — 8·0	gelbrosa — rot
α-Naphtholazobenzolsulfosäure (Tropäolin 000)	7·6 — 8·9	orangegelb — rot
α-Naphtholphthalein	7·3 — 8·7	rötlich — grün
Phenolphthalein	8·3 — 10·0	farblos — rosa
Thymolphthalein	9·3 — 10·5	farblos — blau
p-Nitrobenzolazosalizylsäure (Alizaringelb)	10·1 — 12·1	gelb — rot
Dioxyazobenzolsulfosäure (Tropäolin 0)	11·1 — 12·7	grüngelb — orange

Von Fels und Salessky wurde unter Nernsts Leitung folgende Skala ausgearbeitet:

		H^+-Exponent nach Fels	H^+-Exponent nach Salessky
Methylviolett	blau	2·05	2·7
„	violett	2·38	—
Kongorot	missfarben $\rightleftarrows$ blau	3·76	4·23
„	missfarben $\rightleftarrows$ rot	4·41	—
Methylorange	rot	3·33	2·8
„	orange	4·07	—
„	gelb	5·23	5·2
p-Nitrophenol	farblos	6·13	—
„	gelb	6·74	—
Lackmus	rot $\rightleftarrows$ blau	6·97	7·2—8·0
Curcumin *W*	rot	7·62	7·32
Phenolphthalein	farblos	7·50	7·87
„	rot	5·76	8·5
Tropäolin 000	orange $\rightleftarrows$ rot	11·2	8·0

[1]) Statt der von Sörensen gebrauchten sind die üblicheren Bezeichnungen angegeben.

Namentlich die Zusammenstellung von Sörensen hat, wie wir sehen werden, bereits bei einer grösseren Zahl physiologischer Untersuchungen ihre Brauchbarkeit erwiesen[1]). Immerhin mag noch darauf hingewiesen werden, dass eine Ergänzung der Untersuchungen von Sörensen in folgender Richtung wünschenswert ist: da viele der von Sörensen angegebenen Indikatoren nicht in lebende Zellen einzudringen vermögen (siehe dazu Kap. 8), so kann mit ihnen auch nicht die Reaktion im Innern von Zellen gemessen werden; zu diesem Zwecke wäre noch eine grössere Anzahl von „lipoidlöslichen", bzw. basischen Farbstoffen (Kap. 8) auf ihren Farbenumschlag unter gleichzeitiger Berücksichtigung ihrer Salz- und besonders ihrer Eiweissempfindlichkeit durchzuprüfen. —

Es soll nun an Hand einer Anzahl von Beispielen dargelegt werden, welchen Wert die eben beschriebenen Methoden zur Bestimmung der Wasserstoff- und Hydroxylionen für Aufgaben der Physiologie besitzen.

Das Ionenbindungsvermögen der Eiweisskörper. Zunächst sei auf eine früher (S. 139) schon einmal erörterte Frage zurückgegriffen, nämlich auf die Frage nach den Affinitäten zwischen Eiweisskörpern und Elektrolyten! Es wurde bereits auseinandergesetzt, wie die Eiweisskörper H^+ und OH^- zu binden vermögen. F. A. Hoffmann[2]) und O. Cohnheim[3]) zeigten das in der Weise, dass sie die Geschwindigkeiten massen, mit der Rohrzucker durch Säure mit und ohne Zusatz von Eiweiss (bzw. Eiweissspaltprodukten) invertiert wurde. Aus der Verzögerung der Inversion durch den Zusatz liess sich dann die Verkleinerung der H^+-Konzentration durch Bindung berechnen. Auf einem weniger einwandfreien Wege verfolgte Sjöqvist[4]) das gleiche Ziel; er untersuchte, wie die Leitfähigkeit einer Säure durch die Anwesenheit von Eiweiss verändert wird; die gefundene Verringerung ist aber nicht allein auf die Bindung der Säure zu beziehen, sondern zum Teil auch auf die Verminderung der Ionengeschwindigkeit durch Vergrösserung der inneren Reibung der Lösung. Am genauesten sind die Untersuchungen mit dem elektrometrischen Verfahren. Bugarszky und

[1]) Für das Reaktionsgebiet von 10^{-2} — $10^{-4.5}$ ist nach Walbum (Biochem. Zeitschr. 48, 291 (1913) ein Rotkohlauszug ein vorzüglicher Indikator, der sich namentlich gegenüber den als Indikatoren angegebenen Azofarbstoffen durch Unempfindlichkeit gegen Eiweiss auszeichnet.

[2]) F. A. Hoffmann, Zentralbl. f. klin. Mediz. 1889, 793 u. 1890, 521.

[3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. 33, 489 (1896).

[4]) Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol. 5, 277 (1895) u. 6, 255 (1895). Siehe hierzu auch Sackur, Zeitschr. f. physik. Chemie 41, 672 (1902), u. Robertson, Journ. Phys. Chem. 11, 437 u. 542 (1907) u. 12, 473 (1908).

Liebermann[1]) bedienten sich zur gleichzeitigen Untersuchung der Beziehungen der Eiweisskörper zu den Wasserstoff- und zu den Hydroxylionen der Becquerelschen Säure-Alkalikette (S. 162) und brachten damit zum ersten Male die elektrometrische Methode für die Lösung physiologischer Fragen in Anwendung. Sie verwendeten die Kette so, dass sie entweder zur Säure oder zur Lauge Eiweiss hinzusetzten und dann aus der elektromotorischen Kraft in der erörterten Weise die Konzentration an H^+, resp. OH^- berechneten. Auf diese Weise entstand die auf S. 141 mitgeteilte Tabelle. Ausserdem verfolgten die Autoren aber auch die wichtige Frage nach den Beziehungen der Eiweisskörper zu anderen Ionen, deren grosse Bedeutung uns später noch beschäftigen wird (siehe Kap. 7, 8 und 10). Sie konstruierten dafür die zwei Ketten $Hg \mid HgCl_{fest}, HCl \mid NaCl \mid NaBr, HgBr_{fest} \mid Hg$ und $Hg \mid HgCl_{fest}, \mid NaCl \mid NaBr, HgBr_{fest} \mid Hg$ (siehe S. 166) und setzten dann in der ersten Kette zur Salzsäure, in der zweiten zur Kochsalzlösung wechselnde Mengen von Eiweiss. Dadurch ergab sich, dass, wenn Eiweiss und Salzsäure zusammengebracht werden, nicht bloss, so wie es früher erörtert wurde, H^+ gebunden wird, sondern auch Cl^-, und zwar zeigt der Vergleich mit den Versuchen an der Becquerelkette, dass beim Zusatz kleiner Mengen von Eiweiss zur Säure äquivalente Mengen von H^+ und Cl^- verschwinden, während beim Zusatz grösserer Mengen die H^+-Bindung vorherrscht[2]). Zur Erklärung nahmen Bugarszky und Liebermann die Bildung eines „Albuminiumchlorids“ an (S. 142), das je nach dem grösseren oder geringeren Gehalt der Lösung an Chlorionen nicht oder merklich dissoziiert.

Die Messungen mit der zweiten Kette ergaben, dass bei Zusatz von Eiweiss zur $NaCl$-Lösung kein Verbrauch von Chlorionen stattfindet, und da Liebermann und Bugarszky überhaupt keine deutliche Änderung der elektromotorischen Kraft ihrer Kette wahrnahmen, schlossen sie, dass auch die Na-Ionen nicht gebunden werden. Manabe und Matula (l. c.) haben kürzlich die Angaben von Bugarszky und Liebermann nachgeprüft und sind zu etwas anderen Ergebnissen gekommen. Während die letzteren ihre Messungen an Eiweisslösungen mit 0·05-norm. Salzgehalt ausführten, gingen Manabe und Matula zwecks Steigerung der Empfindlichkeit des Systems auf Konzentrationen von 0·001- bis 0·01-normal über und konnten unter diesen Umständen

---

[1]) Bugarszky und Liebermann, Pflügers Arch. **72**, 51 (1898).

[2]) Siehe dazu Rohonyi, Biochem. Zeitschr. **44**, 165 (1912); ferner Manabe und Matula (unter Pauli), ebenda **52**, 369 (1913).

in der Tat eine kleine Bindung von Cl^- in den neutralen Lösungen feststellen; so fanden sie bei Zusatz von Eiweiss zu KCl-Lösung:

Cl frei:	$1{\cdot}16 \cdot 10^{-3}$	*Cl* gebunden:	$1{\cdot}2 \cdot 10^{-4}$
	$3{\cdot}39 \cdot 10^{-3}$		$3{\cdot}43 \cdot 10^{-4}$
	$1{\cdot}07 \cdot 10^{-2}$		$1{\cdot}20 \cdot 10^{-3}$

Es handelt sich also um absolut und relativ kleine Beträge von Bindung. Die früher zitierten Kompensationsdialysen von Rona (siehe S. 46) haben ja übrigens auch schon gelehrt, dass im Blutserum mindestens kein erheblicher Teil der *Na*- und *Cl*-Ionen an Eiweiss gebunden sein kann[1]).

Klarer liegen die Bindungsverhältnisse bei den die Eiweisskörper konstituierenden Peptiden und Aminosäuren. Von P. Pfeiffer und v. Modelski[2]) ist auf die interessante Tatsache hingewiesen worden, dass die neutralen Alkali- und Erdalkalisalze mit Aminosäuren und Peptiden Additionsverbindungen geben, welchen Pfeiffer und v. Modelski das Konstitutionsschema $R\begin{cases} COOMe \\ NH_3X \end{cases}$ beilegen, und die sie wegen ihrer Herleitung aus den Eigenschaften der Ampholyte (s. S. 134) als „Amphisalze“ bezeichnen. Die Verbindungen kristallisieren, aber nach der Meinung der Autoren präexistieren sie — und das ist für uns von Wichtigkeit — auch schon in der Lösung; sie schliessen dies daraus, dass die Neutralsalze die Löslichkeit der Aminosäuren und Peptide steigern. Sicherer wäre wohl der elektrometrische Beweis der Ionenbindung, er ist aber bisher nicht geführt. Auf alle Fälle lehren die Versuche, dass eine gewisse Bindung von Neutralsalz an Eiweiss prinzipiell zu fordern ist. Die Versuche von Pfeiffer und v. Modelski lassen vermuten, dass in den Zwischenstufen zwischen dem Eiweiss und den einfachsten Peptiden und den Aminosäuren Übergänge im Salzbindungsvermögen gefunden werden dürften.

Die Reaktion organischer Flüssigkeiten. Ein zweites Problem, das besonders durch die elektrochemische Methode der H^+-Messung zugänglicher gemacht werden kann, ist die unendlich oft variierte und immer von neuem umstrittene Bestimmung der Reaktion, d. h. der Azidität oder der Alkaleszenz der organischen Flüssigkeiten.

Ich will zunächst zeigen, wo die Schwierigkeiten für diese Bestimmungen liegen. Die Azidität einer Flüssigkeit drückt man ja ge-

---

[1]) Siehe auch Burian, Pflügers Arch. **136**, 741 (1910).

[2]) P. Pfeiffer u. v. Modelski, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **81**, 329 (1912) und **85**, 1 (1913).

wöhnlich durch diejenige Menge Lauge aus, welche ein gewisses Quantum der Flüssigkeit gerade zu neutralisieren vermag; die Alkaleszenz ist dementsprechend durch eine bestimmte, zur Neutralisation ausreichende Menge Säure definiert. Zur Erkennung des Neutralpunktes benutzt man gewöhnlich den Farbwechsel eines Indikators; aber es ist eine alte, früher (S. 132) erklärte und soeben durch viele Einzelheiten illustrierte Erfahrung, dass bei verschiedenen Indikatoren der Farbwechsel nach dem Zusatz verschiedener Mengen der neutralisierenden Substanz eintritt; danach gäbe es also verschiedene Neutralitäten. Heute besitzen wir aber die physikochemische Definition des Neutralpunktes durch die Gleichung:

$$[H^+] = [OH^-] = 0{\cdot}8 \,.\, 10^{-7} \ (18^0),$$

(S. 127 u. S. 164), und wir sahen soeben, dass die Erreichung dieses Gleichgewichtes zwischen H^+ und OH^- ziemlich genau durch den Farbenumschlag der Rosolsäure oder des Neutralrots angezeigt wird. Wir könnten also die zuerst gegebenen Definitionen für Azidität und Alkaleszenz jetzt dahin modifizieren, dass wir darunter die bis zum Farbenumschlag der Rosolsäure oder des Neutralrots zuzusetzenden Quanta Lauge oder Säure verstehen.

Kritik des Titrationsverfahrens. Nun ist aber diese Messmethode, welche bekanntlich mit titrierten Lösungen von starken Laugen und Säuren ausgeführt wird, aus einem schon früher besprochenen Grunde mangelhaft: das Titrationsverfahren misst unterschiedslos starke und schwache Säuren und Basen, es zeigt stets nur die Summe der „aktuellen" und „potentiellen" H^+ und OH^--Ionen (S. 116), nicht die einzelnen Summanden. Aber die vorausgegangenen Besprechungen enthalten ja verschiedene Beispiele dafür, dass die Geschwindigkeit der chemischen Prozesse sehr erheblich davon beinflusst wird, wieviel freie H^+- oder OH^--Ionen in der Volumeinheit enthalten sind; es ist schon danach mit Bestimmtheit zu sagen, dass auch die Geschwindigkeit der Stoffwechselreaktionen durch ein Mehr oder Weniger an diesen Ionen verändert werden kann, und welche bedeutende Rolle die Reaktionsgeschwindigkeit im Leben der Organismen spielt, dafür wird später eine Fülle von Tatsachen angeführt werden. Die Titration sagt also über die Zusammensetzung der Flüssigkeiten, welche die Zellen der Organismen umspülen, und welche sowohl schwache Basen, wie schwache Säuren enthalten, zu wenig aus; es könnte geschehen, dass eine Flüssigkeit einmal eine schwache Säure in grösserer Konzentration, das andere Mal eine stärkere Säure in geringerer Konzentration

enthält; dann würde die Titrationsmethode die erstere für saurer erklären, als die letztere, während der Gehalt an freiem H^+ in dieser grösser ist, als in jener. Man sieht daraus, dass man eine „Titrationsazidität" und eine „Ionenazidität" voneinander unterscheiden muss[1]), und dass beide in keinem einfachen Zusammenhang miteinander zu stehen brauchen, wie es auch wirklich nicht der Fall ist (S. 190). Genau das gleiche gilt für die Alkaleszenz.

Die Titriermethode ist aber auch noch aus anderen Gründen für Aziditäts- und Alkaleszenzbestimmungen nicht zulänglich. Um das zu zeigen, will ich die Bildung des „sauren" Harns aus dem „alkalischen" Blut auf folgendes einfache Schema reduzieren: im Blut besteht neben verschiedenen anderen elektrolytischen Gleichgewichten eines zwischen den Ionen H^+, $HPO_4^{=}$ $H_2PO_4^{-}$, derart dass:

$$\frac{[H^+].[HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^{-}]} = k = 2{\cdot}10^{-7} \text{ (S. 132)}$$

ist. Wird nun irgendwie durch die Stoffwechselreaktionen die Konzentration der Wasserstoffionen um x vergrössert, so muss sich das Gleichgewicht in dem Sinn verschieben, dass $H_2PO_4^{-}$ gebildet wird und $HPO_4^{=}$ verschwindet, bis ein neues Gleichgewicht:

$$\frac{[H^+ + x - y].[HPO_4^{=} - y]}{[H_2PO_4^{-} + y]} = k$$

sich eingestellt hat. Überschreitet auf diese Weise die Konzentration an $H_2PO_4^{-}$ einen gewissen Schwellenwert im Blut, so treten die Nieren in Funktion und befördern den Überschuss heraus in den Harn; so wird ein Teil der im Körper gebildeten Wasserstoffionen in dem Komplex $H_2PO_4^{-}$ eliminiert. $H_2PO_4^{-}$ ist aber, wie wir schon früher (S. 131) sahen, eine Säure, welche im Harnwasser zum Teil in die Ionen H^+ und $HPO_4^{=}$ dissoziiert. Die Azidität des Harns rührt also teilweise von der Anwesenheit der Säure $H_2PO_4^{-}$ her; nehmen wir der Einfachheit halber zunächst an, sie allein bedinge die Azidität, so würde eine titrimetrische Aziditätsmessung darauf hinauslaufen müssen, ihre Menge festzustellen. Bei der Ausführung der Titration zeigt sich nun aber, dass eine genaue Bestimmung daran scheitert, dass $H_2PO_4^{-}$ keine starke, sondern eine schwache Säure ist. Wäre das primäre Phosphorsäureanion eine starke Säure, so verliefe bei der Titration die Reaktion

[1]) Höber, Hofmeisters Beiträge 3, 525 (1903).

zwischen H_2PO_4 und $NaOH$ in der gewöhnlichen Weise (S. 116) als Ionenreaktion:

$$HPO_4^{=} + H^+ + Na^+ + OH^- = HPO_4^{=} + Na^+ + HOH$$

vollständig, wie die Neutralisation irgend einer starken Säure mit einer starken Base, d. h. nach dem Zusatz von 1 Mol $NaOH$ zu 1 Mol H_2PO_4 wäre der Neutralpunkt $[H^+] = [OH^-]$ erreicht. H_2PO_4 ist aber eine so schwache Säure, dass die geringfügige H^+-Konzentration von $0.8 \cdot 10^{-7}$, welche den Neutralpunkt charakterisiert, noch ausreicht, um die Dissoziation von $H_2PO_4^-$ in $HPO_4^{=} + H^+$ zurückzudrängen; erst bei einem gewissen Überschuss der OH^--Ionen über die H^+-Ionen ist die Dissoziation des $H_2PO_4^-$ vollständig. Man muss also, wenn man sämtliches $H_2PO_4^-$ titrimetrisch bestimmen will, über den Neutralpunkt hinaustitrieren, d. h. nicht bloss zum Farbenumschlag der Rosolsäure, sondern um ein bestimmtes, aber nicht weiter kenntliches Mass darüber hinaus. Von dieser Notwendigkeit kann man sich leicht überzeugen, wenn man in reinem neutralen Wasser das sekundäre Natriumphosphat Na_2HPO_4 auflöst; denn dessen Lösung rötet sich mit Rosolsäure, als Zeichen dafür, dass die $HPO_4^{=}$-Ionen H^+-Ionen des Wassers wegfangen, so dass zur Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen H^+ und OH^- weitere Moleküle H_2O dissoziieren müssen, und ein OH^--Überschuss resultiert, welcher von der Rosolsäure angezeigt wird. Daraus geht klar hervor, dass die Reaktion $HPO_4^{=} + H^+ = H_2PO_4^-$ nur verhindert werden könnte, wenn man das Salz Na_2HPO_4 von vornherein in schwach alkalisch gemachtem Wasser auflöste. — Kurz, die Säure $H_2PO_4^-$, welche wir mit vollem Rechte für das Zustandekommen eines Teiles der Harnazidität verantwortlich machten, lässt sich mit $NaOH$ nicht ohne weiteres titrieren (siehe dazu S. 133); und das gleiche gilt für andere sauere Salze des Harns. Man hat gemeint, um die Schwierigkeiten herumkommen zu können, wenn man Substanzen dem Harn zumischte, welche mit $H_2PO_4^-$ unlösliche primäre Phosphate erzeugen, um so die für die Azidität massgebenden Bestandteile herauszufangen; es ist ja aber ganz klar, dass man auch auf diese Weise nicht zum Ziel gelangen kann, da sich nicht ein Ion für sich aus einem elektrolytischen Gleichgewicht herausnehmen lässt, ohne dass während der Herausnahme mit unmessbar grosser Geschwindigkeit Verschiebungen eintreten[1]). Nimmt man hinzu, dass die Dissoziationsverhältnisse weiter von der Konzentration, von der Gegenwart anderer Salze, von der Tem-

[1]) Siehe darüber und über das Folgende: Höber, Hofmeisters Beitr. 3, 525 (1903).

peratur mitbestimmt sind, so steigt damit die Unübersichtlichkeit der Vorgänge, welche sich bei der Titration abspielen. Beachten wir schliesslich noch, dass für die titrimetrische Reaktionsbestimmung an anderen organischen Flüssigkeiten, wie etwa am Blut, noch weitere erhebliche Erschwerungen hinzutreten durch die Gegenwart von Eiweisskörpern, welche, wie extrem schwache Basen, grosse Mengen der neutralisierenden Säuren festzulegen vermögen, so erscheint es nur natürlich, dass noch keines der vielen vorgeschlagenen Titrationsverfahren allgemein befriedigt hat.

Der Begriff der Titrationsazidität und der Titrationsalkaleszenz lässt sich also, wie wir sehen, nicht scharf umschreiben, und wenigstens in diesem Punkte sind den massanalytischen Verfahren die physikochemischen überlegen, mit welchen die Azidität und die Alkaleszenz als Ionenazidität und als Ionenalkaleszenz gemessen werden. Immerhin soll damit keineswegs ausgedrückt sein, dass durch die Undefiniertheit der Reaktion die Titrationen wertlos sind; wir werden im Gegenteil später (S. 187ff.) davon zu reden haben, worin die massanalytisch gewonnenen Ergebnisse mehr besagen als die physikochemischen Werte.

Die Reaktion des Blutes. Physikochemisch ist die Reaktion des Blutes definiert durch seinen Gehalt an freien Wasserstoffionen, sie ist von Pfaundler[1]), anschliessend an Ostwalds Begriffe der „aktuellen" und „potentiellen" Ionen (S. 116), auch als aktuelle Reaktion bezeichnet worden. Zu ihrer Messung kommt beim Blut die Indikatorenmethode aus früher genannten Gründen (S. 170) kaum in Frage; umso geeigneter ist das von mir[2]) eingeführte elektrochemische Verfahren, d. h.: wenn man aus Wasserstoffelektroden, Blut und einer Säure von bekanntem Dissoziationsgrad eine Gaskette (S. 163) aufbaut, so lässt sich aus der elektromotorischen Kraft der Kette der Gehalt an $[H^+]$, bzw. $[OH^-]$ im Blut berechnen. Im speziellen hatte die ursprünglich von mir verwendete Kette als Bestandteile:

H_2 | 0·01-norm. HCl + 0·125-norm. $NaCl$ | 0·125-norm. $NaCl$ | Blut | H_2.

Diese Zusammensetzung wurde aus folgenden Gründen gewählt: Die Elektrolyte des Blutplasmas bestehen zu etwa drei Vierteln aus Kochsalz und seinen Ionen; den Rest bilden in der Hauptsache Kohlensäureionen mit Na^+, dazu in kleinen Mengen K, Ca, Mg, Phosphate und SO_4. Die Wanderungsgeschwindigkeiten aller dieser Kationen und

[1]) Pfaundler, Arch. f. Kinderheilk. 41, 174 (1905).
[2]) Höber, Pflügers Arch. 81, 522 (1900) u. 99, 572 (1903).

Anionen differieren nicht erheblich voneinander (S. 101); deshalb kann man sich vom elektrochemischen Standpunkt aus alle diese Elektrolyte durch den einen Elektrolyten Kochsalz ersetzt denken; nach den Leitfähigkeitsmessungen, welche Bugarszky und Tangl[1]) am Blutserum von Säugetieren ausgeführt haben, wird dann den Serumelektrolyten ungefähr eine 0·125-norm. *NaCl*-Lösung entsprechen. Man darf also annehmen, dass, wenn man Blut und eine 0·125-norm. *NaCl*-Lösung nebeneinander schaltet, nur eine chemische, aber keine nennenswerte elektrochemische Verschiedenheit zwischen den beiden Lösungen herrscht, d. h. dass so gut wie keine Potentialdifferenz an den Grenzen von Blut und Kochsalzlösung auftritt. Ebenso wenig existiert an der Grenze von 0·01 *HCl* + 0·125 *NaCl* und 0·125 *NaCl* ein nennenswerter Potentialsprung; es folgt dies aus theoretischen Erwägungen von Bugarszky[2]) und von Abegg und Bose[3]) über den Einfluss, den der reichliche Zusatz eines Salzes mit gleichem Anion zu einer Säure auf das Diffusionspotential ausübt. Es sind also in der von mir angegebenen Kette schliesslich nur die beiden Elektrodenpotentiale in Betracht zu ziehen. Beachtet man daher, dass in einer Lösung von 0·01-norm. *HCl* + 0·125-norm. *NaCl* der Dissoziationsgrad der Säure etwa 95 % beträgt, und bezeichnet man mit C den elektrolytischen Lösungsdruck des Wasserstoffes, mit x die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes, so ist die elektromotorische Kraft der Kette gegeben durch die einfache Gleichung:

$$\pi = -0{\cdot}0575 \log \frac{C}{0{\cdot}0095} + 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{x} = 0{\cdot}0575 \log \frac{0{\cdot}0095}{x};$$

man kann also, wenn man π misst, x berechnen.

Diese ursprünglich von mir benutzte Anordnung ist vielfach und in mehreren Richtungen verbessert worden[4]):

Erstens wurde die Salzsäure-Wasserstoffelektrode durch eine Ostwaldsche Kalomelelektrode, gefüllt mit 0·1-norm. *KCl*, ersetzt [W. E. Ringer[5]),

---

[1]) Bugarszky und Tangl, Pflügers Arch. **72**, 545 (1898).

[2]) Bugarszky, Zeitschr. f. anorg. Chemie **14**, 145 (1897).

[3]) Abegg u. Bose, Zeitschr. f. physik. Chemie **30**, 545 (1899). Siehe auch v. Rhorer, Pflügers Arch. **86**, 586 (1901).

[4]) Ausführliche Darstellungen der Technik siehe: Sörensen in Ergebnisse der Physiologie 1912, Michaelis im Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden V. 1911; ferner Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre II. 1904, Asher in Handbuch der physiolog. Methodik I. 1908, Bottazzi in C. Neuberg, der Harn usw. 1911, S. 1396.

[5]) W. E. Ringer, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **60**, 341 (1909).

Sörensen[1])]. Dadurch werden die Störungen, welche bei Gaselektroden durch mangelhafte Wasserstoffabsorption u. a. leicht eintreten, auf die Hälfte verringert; zudem ist eine Kalomelelektrode jederzeit gebrauchsfertig zu halten. Wir sahen früher (S. 167), dass das Potential einer 0·1-norm. Kalomelelektrode, gegen eine 1-norm. Wasserstoffionen-Wasserstoffelektrode gemessen, 0·3377 Volt beträgt; die elektromotorische Kraft der Kette, die aus einer Blut-Wasserstoffelektrode und aus einer 0·1-norm. Kalomelelektrode zusammengesetzt ist, beträgt danach, wenn kein Kontaktpotential zwischen Blut und 0·1-norm.-*KCl*-Lösung besteht,

$$\pi = 0{\cdot}3377 + 0{\cdot}0577 \log \frac{1}{x}$$

wo x die H^+-Konzentration des Blutes bedeutet.

Zweitens wird das Kontaktpotential zwischen Blut und Elektrolyt der zweiten Elektrode nach Tower[2]) und Bjerrum[3]) wirksamer, als in meiner Anordnung, ausgeschaltet, wenn man als dritten Elektrolyten eine möglichst konzentrierte Lösung eines Salzes einschiebt, bei dem die Wanderungsgeschwindigkeiten von Anion und Kation möglichst wenig different sind. Als solche Lösungen eignen sich im allgemeinen *KCl* und NH_4NO_3; letzteres[4]) hat den Vorzug der grösseren Löslichkeit, zum Angrenzen an Blut ist es aber als Blutgift und wegen der Gefahr des Freiwerdens von Ammoniak nicht geeignet. Man schaltet deshalb zweckmässig zwischen Blut und die 0·1-norm. *KCl*-Lösung der Kalomelelektrode eine 3·5-norm. *KCl*-Lösung, und kann dann nach der eben genannten Gleichung x berechnen.

Ferner habe ich anfangs, um die Depolarisation der Wasserstoffelektrode durch den Sauerstoff des Blutes zu vermeiden, längere Zeit durch das Blut Wasserstoff hindurchgeleitet. Da so die Kohlensäure aus dem Blut ausgetrieben wird, so ergibt der schliesslich sich einstellende konstante Wert der elektromotorischen Kraft einen zu kleinen Wert für die H^+-Konzentration. Welchen Einfluss die Kohlensäure ausübt, ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen, deren Werte so von mir gemessen wurden (l. c.), dass statt reinen Wasserstoffs Gemische von Wasserstoff und Kohlendioxyd von verschiedener Zusammensetzung durch das Blut hindurchgeleitet wurden:

---

[1]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131 (1909).

[2]) Tower, Zeitschr. f. physikal. Chemie **20**, 198 (1896).

[3]) Bjerrum, Zeitschr. f. physikal. Chemie **53**, 428 (1905). Zeitschr. f. Elektrochemie **17**, 389 (1911).

[4]) Abegg u. Cumming, Zeitschr. f. Elektrochemie **13**, 17 (1907).

Gasmischung Vol.-Proz. H_2	Vol.-% CO_2	$10^7 . [H^+]$	$10^7 . [OH^-]$
100	0	0·012—0·028	52—22
98·4	1·6	0·31	2·0
97·56	2·44	0·47	1·4
96·82	3·18	0·37	1·7
96·19	3·81	0·34	1·9
95·85	4·15	0·49	1·3
95·74	4·26	0·58	1·1
93·49	6·51	0·79	0·81
90·81	9·19	0·89	0·72
90·05	9·95	0·74	0·86
84·50	15·50	0·94	0·68
73·65	26·35	1·55	0·41
70·95	29·05	2·37	0·27
42·14	57·86	2·98	0·21

Abgesehen von kleinen Unregelmässigkeiten in der Tabelle, welche hauptsächlich davon herrühren, dass die Messungen am Blut verschiedener Tiere ausgeführt sind, deren Reaktion kleinen individuellen Schwankungen unterlag, ergibt sich, dass und wie der H^+-Gehalt mit den CO_2-Spannungen wächst, speziell auch, wie innerhalb der physiologischen Breite der CO_2-Spannungen von ca. 0·03—0·06 Atmosphären, entsprechend dem CO_2-Gehalte von 3—6 Volumprozenten, die Reaktion ein wenig variiert. Wir werden darauf später noch genauer zu sprechen kommen (S. 185).

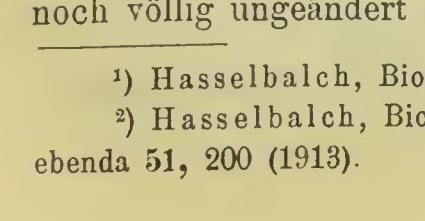


Fig. 26.

Um nun die Reaktion des Blutes bei normalem Gasgehalt zu messen, ist von Hasselbalch[1]) die sogenannte „Schaukelmethode“ angegeben worden; diese besteht in folgendem: Das Gefäss für das Blut und die Wasserstoffelektrode[2]) (Fig. 26) wird mit Wasserstoff gefüllt, darauf ein Teil des Wasserstoffs durch Blut verdrängt und nun das Gefäss mehrere hundertmal hin- und hergeschaukelt. Dabei entweicht CO_2 aus dem Blut in die darüber stehende Wasserstoffatmosphäre bis zum Spannungsausgleich. Nunmehr wird das geschüttelte Blut durch eine neue Blutprobe, deren Gasgehalt noch völlig ungeändert ist, ersetzt, und zwar sorgt man dafür, dass das

[1]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **30**, 7 (1910).

[2]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **49**, 451 (1913). Siehe auch Konikoff, ebenda **51**, 200 (1913).

Blut eben den unteren Rand der Elektrode berührt[1]). Alsdann bekommt man nach kurzer Zeit konstante π-Werte.

Neuerdings haben Michaelis und Davidoff[2]) die Schaukelmethode vereinfacht. Ihr Elektrodengefäss (Fig. 27) besteht aus einem spitzwinklig gebogenen Glasrohr von 4—5 ccm Inhalt. Dieses wird mit Blut gefüllt und am einen Ende mit einem eingeschliffenen Glasstöpsel verschlossen, welcher als Elektrode einen Platindraht trägt. Dann wird mit Hilfe einer Kapillare eine Wasserstoffblase eingeleitet, die so gross ist, dass das Blut eben das untere Ende des Platindrahtes berührt, nunmehr das andere Ende des Rohrs geschlossen und hundertmal umgeschüttelt. Die kleine Gasblase setzt sich dann mit dem Blut ins Gleichgewicht, ohne den CO_2-Gehalt der viel grösseren Blutmasse wesentlich zu vermindern. Schliesslich wird mit Hilfe von Wollfäden, die durch einen Schlauch gezogen sind, abgeleitet (siehe Fig. 27).

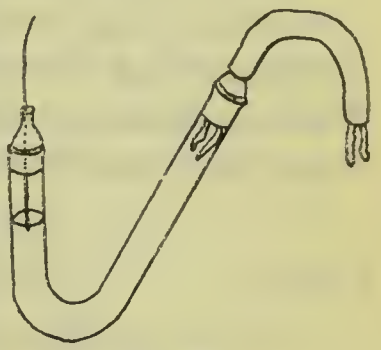


Fig. 27.

Ob der im Blut enthaltene Sauerstoff bei den eben genannten Methoden Störungen durch Depolarisation verursacht, darüber werden von den Autoren auffallenderweise keine Angaben gemacht; möglicherweise ist in der Zeit der konstanten π-Werte der Sauerstoff in der in unmittelbarer Umgebung der Gaselektrode befindlichen Blutschicht vollständig beseitigt.

Auf diesen Wegen sind nun folgende Resultate erzielt worden: Vor allem hat sich ergeben, dass das Säugetierblut im physikochemischen Sinne eine fast neutrale Flüssigkeit ist [Fraenckel[3]), Farkas[4]), Höber], ein Ergebnis, das zunächst, im Hinblick auf die recht erhebliche alkalische Reaktion, welche mit den Titrationsverfahren nachgewiesen wurde, im Hinblick auf den landläufigen Satz, das Blut sei eine alkalische Lösung, überrascht. Die zuverlässigsten Mittelwerte sind folgende:

Mensch, Blut aus dem Ohrläppchen, Hirudin; bei 40 mm CO_2 u. 37° $[H^+] = 0{\cdot}45 \cdot 10^{-7}$ [*Hasselbalch*[5])]

Mensch, Venenblut, Hirudin; 37·5° $0{\cdot}45 \cdot 10^{-7}$ [*Michaelis* u. *Davidoff*[6])]

Rind, defibriniert; bei 40 mm CO_2 u. 38·5° $0{\cdot}44 \cdot 10^{-7}$ [*Hasselbalch* u. *Lundsgaard*[7])]

Kaninchen, arterielles Blut; bei 37° $0{\cdot}47 \cdot 10^{-7}$ [*Hasselbalch* u. *Lundsgaard*[8])]

[1]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **17**, 317 (1909).

[2]) Michaelis und Davidoff, Biochem. Zeitschr. **46**, 131 (1912).

[3]) Fraenckel, Pflügers Arch. **96**, 601 (1903).

[4]) Farkas, ebenda **98**, 551 (1903). Auch Foà, Arch. di Fisiol. **3**, 369 (1906).

[5]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **49**, 451 (1913).

[6]) Michaelis und Davidoff, l. c.

[7]) Hasselbalch und Lundsgaard, Biochem. Zeitschr. **38**, 77 (1912).

[8]) Hasselbalch und Lundsgaard, Skandin. Arch. **27**, 13 (1912).

Danach ist also die Reaktion des Säugerblutes offenbar durch einen wohlfixierten Wert von $[H^+]$ auszudrücken. Aus der Übereinstimmung der genannten Werte sowie aus besonderen Versuchen von Höber (l. c.) und von Michaelis und Rona (l. c.) folgt auch, dass Hirudinzusatz sowie Defibrinieren auf die Reaktion keinen Einfluss hat.

Durch Temperaturänderung wird die H^+-Konzentration des Blutes nur wenig verschoben; nach den Messungen von Michaelis und Davidoff und von Hasselbalch[1]) erhält man den Wasserstoffionenexponenten (siehe S. 172) bei 37°, wenn man von dem Wasserstoffionenexponenten bei Zimmertemperatur 0·2 abzieht, also z. B.:

$$[H^+]_{18°} = 10^{-7{\cdot}56} = 0{\cdot}28 \,.\, 10^{-7},$$

folglich:

$$[H^+]_{37°} = 10^{-7{\cdot}36} = 0{\cdot}44 \,.\, 10^{-7}.$$

Die H^+-Konzentration bei Körpertemperatur ist also nur 1·6mal grösser als bei Zimmertemperatur.

Will man die zugehörigen OH^--Konzentrationen berechnen, so ist zu bedenken, dass die Dissoziationskonstante des Wassers $[H^+] \,.\, [OH^+]$ mit der Temperatur steigt, wie die folgende Tabelle nach Lundén[2]) zeigt:

bei 10°	$0{\cdot}31 \,.\, 10^{-14}$	25°	$1{\cdot}05 \,.\, 10^{-14}$
15°	0·46	37°	2·56
18°	0·62	40°	2·94
20°	0·76	50°	5·17

Berechnet man mit Hilfe dieser Werte die Reaktion des Blutes in dem eben genannten Beispiel, nur statt in $[H^+]$ in $[OH^-]$ ausgedrückt, so ergibt sich:

$$[OH^-]_{18°} = 2{\cdot}3 \,.\, 10^{-7}$$

$$[OH^-]_{37°} = 5{\cdot}8 \,.\, 10^{-7}.$$

Der OH^--Gehalt bei Körpertemperatur ist also 2·5mal grösser als bei Zimmertemperatur. Die OH^--Konzentration steigt danach im Blut etwas stärker mit der Temperatur, als die H^+-Konzentration.

Die genannten Zahlen lehren ferner, dass sowohl bei 18° als bei 37° die Reaktion des Blutes nur ganz wenig von der Neutralität nach der alkalischen Seite hin abweicht. Denn in reinem Wasser ist nach den Lundénschen Werten $[H^+]_{18°} = 0{\cdot}8 \,.\, 10^{-7}$ und $[H^+]_{37°} = 1{\cdot}6 \,.\, 10^{-7}$.

---

[1]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. 49, 451 (1913).

[2]) Lundén, Journ. Chim. Phys. 5, 574 (1907). Affinitätsmessungen an schwachen Säuren u. Basen. Samml. chem. u. chem.-techn. Vorträge 14 (1908).

Nun repräsentiert aber, wie das Vorangegangene auch schon lehrt, die H^+-Konzentration des Blutes keinen absolut konstanten Wert, sondern um den für das Säugerblut angegebenen Mittelwert herum finden kleine Schwankungen statt. Diese hängen, wie schon meine früheren Versuche lehren (siehe die Tabelle S. 182) zum Teil sicherlich von der CO_2-Spannung ab. Nach den neuen sehr sorgfältigen Messungen von Hasselbalch und Lundsgaard ändert sich die Reaktion mit der CO_2-Spannung in dem physiologisch wichtigen Gebiet von 30—50 mm CO_2 bei defibriniertem Rinderblut folgendermassen:

	$[H^+] . 10^7$ bei 30 mm	40 mm	50 mm CO_2
Versuch 1	0·40	0·49	0·56
„ 2	0·38	0·47	0·54
„ 3	0·35	0·44	0·49
„ 4	0·31	0·35	0·39
Mittel	0·35	0·44	0·49

Danach schwankt also die H^+-Konzentration des Blutes physiologischerweise infolge der wechselnden CO_2-Spannung um ungefähr 36%. Ähnliche Werte fanden Michaelis und Davidoff sowie Lundsgaard[1]).

Aber die eben gegebene Tabelle lehrt auch, dass von Individuum zu Individuum kleine Reaktionsdifferenzen vorhanden sind, und wir werden gleich sehen, dass solche kleinen Unterschiede nicht immer zufällige, also undefinierte sind, sondern dass sie bestimmte physiologische Zustände anzeigen können, so dass wir zu der Annahme berechtigt sind, dass, nachdem einmal die elektrometrische Methode der Reaktionsbestimmung heute diesen hohen Grad der Verfeinerung erlangt hat, ihr Anwendungsbereich nun erst auf grössere Gebiete der Physiologie und Pathologie übergreifen wird. So hat Hasselbalch[2]) für den Menschen und für das Kaninchen gezeigt, dass die Blutreaktion bei bestimmter CO_2-Spannung je nach der Art der Ernährung verschieden ist. Hasselbalch fand z. B. an sich selber:

bei Fleischdiät: alveoläre CO_2-Spannung 38·9 mm, $[H^+] = 0{\cdot}46 . 10^{-7}$,
bei Pflanzenkost: „ „ 43·3 mm, $[H^+] = 0{\cdot}44 . 10^{-7}$.

Das gibt für 40 mm CO_2-Spannung:

bei Fleischdiät: $[H^+] = 0{\cdot}47 . 10^{-7}$,
bei Pflanzenkost: $[H^+] = 0{\cdot}38 . 10^{-7}$.

[1]) Lundsgaard, Biochem. Zeitschr. **41**, 247 (1912).
[2]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **46**, 403 (1912).

Die Differenz ist nicht gross, aber sie ist sicher zu konstatieren. Das gleiche gilt für das Kaninchen. Der Versuch lehrt also, dass die Diät die Zusammensetzung des Blutes in bezug auf saure und alkalische Bestandteile ändert, dass aber selbstregulatorisch durch jeweilige Veränderung der Atmung, d. h. durch entsprechende Einstellung der alveolaren CO_2-Spannung dafür gesorgt wird, dass der H^+-Gehalt des Blutes ungeändert bleibt; es bestehen offenbare Zusammenhänge zwischen Blutreaktion und Atemgrösse. Hiervon wird später noch die Rede sein. Aus dem Versuch geht aber ferner für die Technik der Reaktionsmessungen hervor, dass, wenn man individuelle, irgendwie bedingte Unterschiede in der Blutreaktion erkennen will, es wichtig ist, das Blut stets bei einer und derselben, bestimmten CO_2-Spannung zu messen; Hasselbalch schlägt dafür die Spannung von 40 mm vor. Vielleicht wäre es, namentlich auch für die Untersuchung pathologischer Fälle, von Wert, auch auf mein altes Verfahren zurückzugreifen und den Einfluss der Kohlensäure völlig auszuschalten, d. h. mit Hilfe von Wasserstoff alles Kohlendioxyd auszutreiben und dann allein den Einfluss der restierenden, den H^+-Gehalt des Wassers verändernden Stoffe zu messen. Die Pathologie hat aus der Elektrometrie des Blutes ja bisher relativ wenig Nutzen gezogen. Nur relativ grobe Störungen schienen sich in der aktuellen Reaktion des Blutes spiegeln zu können. So fand Pfaundler[1]) bei lebensschwachen, zu früh geborenen Säuglingen, dass der H^+-Gehalt im Mittel $2{\cdot}7 \cdot 10^{-7}$ betrug gegen das Normalmittel von $0{\cdot}49 \cdot 10^{-7}$, und Benedict[2]) fand im Coma diabeticum des Menschen als Maximalwert $1{\cdot}5 \cdot 10^{-7}$. Da das Coma häufig als Ausdruck einer Säurevergiftung aufgefasst worden ist, so mag hier beiläufig angeführt werden, dass nach den Beobachtungen von Szili[3]), wenn man durch direkte, langsame intravenöse Einspritzung von Salzsäure Kaninchen oder Hunde tötet, der Tod bei einem H^+-Gehalt von etwa $9 \cdot 10^{-7}$ eintritt[4]). Nach den neueren, eben referierten Erfahrungen ist nun aber zu erwarten, dass die elektrochemische Reaktionsbestimmung des Blutes künftig auch bei geringfügigeren Störungen deren Übergreifen auf das Blut wird nachweisen können.

[1]) Pfaundler, Arch. f. Kinderheilkunde **41**, 174 (1905).

[2]) Benedict, Pflügers Arch. **115**, 106 (1906).

[3]) Szili, Pflügers Arch. **115**, 82 (1906).

[4]) Zur Pathologie der aktuellen Reaktion des Blutes siehe ferner: Aggazzotti, Arch. ital. de biol. **47**, 55 u. 66 (1907); Kreibich, Wiener Klin. Wochenschr. **23**, Nr. 10 (1910) u. **24**, Nr. 41 (1911); Quagliariello, Biochem. Zeitschr. **44**, 162 (1912); Polanyi, ebenda **34**, 192 (1911); Rolly, Münchn. mediz. Wochenschr. 1912, Nr. 22; Salge, Zeitschr. f. Kinderheilkunde **4** (1912).

Die natürlichen Schutzmittel gegen Störungen der normalen Reaktion. Wir sahen, dass die Schwankungen, denen die Reaktion des Blutes unterliegt, im allgemeinen nur kleine Beträge ausmachen. Dies muss zunächst auffallend erscheinen, da doch im Stoffwechsel fortwährend und in wechselndem Masse Säuren frei werden, wie Schwefelsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Kohlensäure, und selbst wenn in pathologischen Fällen, wie im Coma diabeticum, sehr grosse Mengen von Säure ins Blut übertreten, ändert sich die Reaktion, wie wir eben sahen, doch nur wenig. Wir haben uns also zu fragen, welche Schutzmittel gegen Störungen der normalen Reaktion da in Aktion treten.

In erster Linie ist darauf hinzuweisen, dass schon in vitro das Blut sich einer Reaktionsstörung stark widersetzt. Friedenthal[1]) machte darauf aufmerksam, dass man zu Blutserum 40 bis 70 mal soviel Natronlauge als zu Wasser hinzufügen muss, um die gleiche Rotfärbung mit Phenolphthalein zu erzeugen, und gar 327 mal soviel Salzsäure für die gleiche Rötung durch Methylorange. Die vermuteten Reguliervorrichtungen liegen also zum grossen Teil im Blut selber, und um sie zu verstehen, müssen wir nun genauer fragen, durch welche chemischen Mittel die neutrale Reaktion des Blutes hergestellt ist. In einer elektrolytischen Lösung, wie auch die Blutflüssigkeit eine darstellt, kann neutrale Reaktion entweder dadurch herrschen, dass Neutralsalze, d. h. Salze starker Säuren und starker Basen, oder dadurch, dass Salze starker Basen mit schwachen Säuren und Salze starker Säuren mit schwachen Basen zusammen aufgelöst sind. Im letzteren Fall wird zwar jede der zwei Salzsorten sich hydrolytisch spalten, und die erste Sorte würde, für sich allein gelöst, alkalische Reaktion, die zweite für sich saure Reaktion bedingen. Aber beide Hydrolysen zusammen könnten neutrale Reaktion bedingen; es brauchten dazu z. B. bloss die Dissoziationskonstanten der schwachen Säuren und der schwachen Basen gleich gross zu sein, dann würde, wie sich aus den Gleichungen für die Hydrolyse auf S. 129 und 137 ohne weiteres ergibt, eine Mischung äquivalenter Mengen der beiden Salzsorten neutral reagieren. Eine Elektrolytlösung der zweiten Art ist nun die Blutflüssigkeit; als schwache Säuren fungieren darin wesentlich H_2CO_3, $H_2PO_4^-$ und ihrem amphoteren Charakter gemäss die Eiweisskörper, als schwache Basen $HPO_4^=$, HCO_3^- und wiederum Eiweiss. Solch eine Lösung besitzt aber auch die uns interessierende Fähigkeit der relativen Unempfindlichkeit ihrer Reaktion gegen Zumischung starker Säuren oder Basen, und nach dem, was wir früher (S. 168) bei der

[1]) Friedenthal, Arch. f. Physiol. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. Berlin, 8. Mai 1903.

Besprechung der Indikatorenmethode über die Funktion schwacher Säuren und Basen als „Puffer" gegen Reaktionsstörungen erfahren haben, ist diese Fähigkeit auch vollkommen verständlich und bedarf keiner nochmaligen Analyse.

Nur etwas spezieller soll hier noch erörtert werden, wie gerade im Blut das elektrolytische Gleichgewicht beschaffen ist. Lawrence Henderson hat[1]), vielleicht ein wenig einseitig, die Bedeutung der anorganischen Elektrolyte in den Vordergrund gerückt und die Verhältnisse, wie sie im Blut obwalten, an einem Modell studiert, das aus Kohlensäure, Natronlauge, Phosphorsäure und Wasser zusammengesetzt war. In seinem System wurde, der Analogie mit dem Blute halber, der Gesamtgehalt an Phosphorsäure konstant gehalten, und ebenso der Gehalt an freier Kohlensäure, indem das flüssige System unter eine konstante CO_2-Spannung gebracht wurde. Variiert wurde der Gehalt an $NaHCO_3$ und nun zugesehen, was für Gleichgewichte sich einstellen. Misst man die jeweilige H^+-Konzentration und berücksichtigt, dass für Kohlensäure und Phosphorsäure bei 38° die Gleichgewichtsgleichungen gelten (siehe S. 119 u. 132):

$$\frac{[H^+] \cdot [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 4{\cdot}2 \cdot 10^{-7} \text{ und } \frac{[H^+] \cdot [HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^-]} = 2{\cdot}4 \cdot 10^{-7},$$

so kann man sich ein Bild von den Elektrolytgleichgewichten bei verschiedener Reaktion machen. Die folgende Kurve (Fig. 28) repräsentiert das Verhalten bei 38°; die Ordinaten bedeuten das Verhältnis $\frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]}$, die Abszissen die Prozente Phosphorsäure, welche als Na_2HPO_4 vorhanden ist. Neben der Kurve stehen die bestimmten Gleichgewichten zugeordneten H^+-Konzentrationen. Man kann nun ablesen, dass, wenn man in dem Gebiet $[H^+] = 0{\cdot}3 - 0{\cdot}7 \cdot 10^{-7}$, also dem Gebiet, welches ungefähr die aktuelle Reaktion des Blutes darstellt, die H^+-Konzentration auch nur ein wenig verschieben will, man verhältnismässig sehr grosse Mengen $NaHCO_3$ herausnehmen muss, etwa entsprechend einer Zufuhr starker Säure im Organismus, oder sehr grosse Mengen $NaHCO_3$ zusetzen muss, entsprechend einem Zusatz von starker Base, welche dann einen Teil der stetig im Organismus produzierten Kohlensäure bindet. Die Verhältnisse, wie sie beim Blut bestehen, sind hier also

[1]) Lawrence Henderson, Ergebnisse der Physiol. 8, 254 (1909); L. Henderson u. Spiro, Biochem. Zeitschr. 15, 110 (1909). Siehe ferner: Bottazzi in C. Neuberg, Der Harn usw. S. 1601 (1911) und d'Agostino, Arch. internat. de physiol. 11, 38 (1911).

offenbar bis zu einem gewissen Grade imitiert. Stärker mit zu berücksichtigen wären wohl nur noch die Eiweisskörper, welche jedenfalls auch durch ihr Vermögen, H^+ und OH^- zu binden (siehe S. 141 u. 173), an einer bestimmten Einstellung der Reaktion im Blut mitwirken [1]).

Auf ein interessantes Faktum hat Henderson noch aufmerksam gemacht; nämlich gerade diejenigen schwachen Säuren, welche in der Blutflüssigkeit enthalten sind, sind geeignet, einen besonders starken Schutz gegen Reaktionsstörung zu gewähren. Es lässt sich nämlich theoretisch und experimentell zeigen, dass Säuren, deren Dissoziationskonstante ungefähr gleich der H^+-Konzentration des Neutralpunktes, also gleich 10^{-7} ist, den Neutralpunkt am besten fixieren [2]). Zur Illustrierung dient die folgende Tabelle, in welcher diejenigen Alkalimengen angegeben sind, welche äquivalenten Lösungen der angegebenen Säuren zugesetzt werden müssen, damit eine bestimmte Farbenänderung der Rosolsäure zustande kommt:

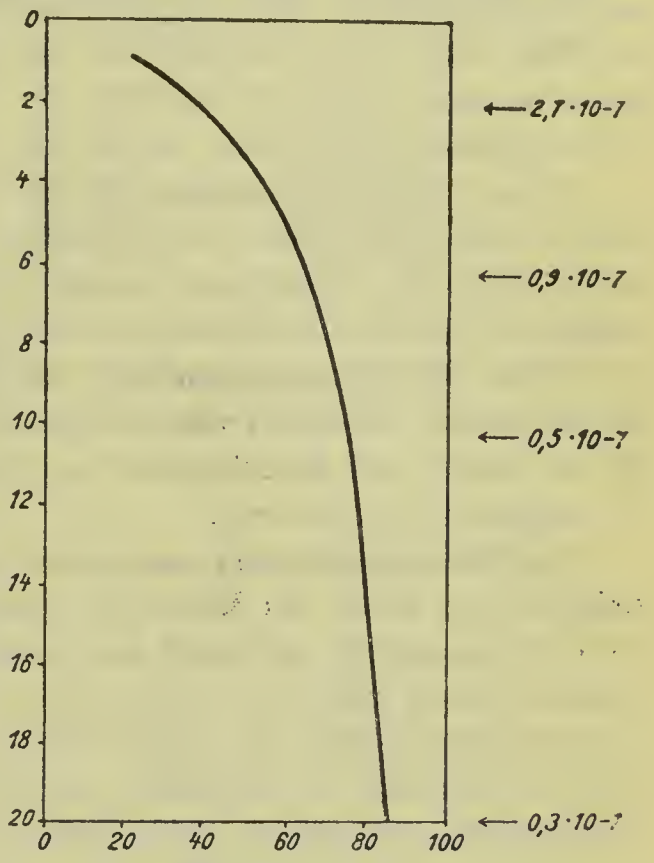


Fig. 28.

		Erforderlicher Alkalizusatz
Phenol	$K = 0{\cdot}0013 \,.\, 10^{-7}$	0·01
Borsäure	0·017	0·08
Schwefelwasserstoff	0·57	1·10
Mononatriumphosphat	2·0	1·00
Kohlensäure	3·0	0·72
Pikolinsäure	18·0	0·10
Essigsäure	180·0	0·03

So ist nun also klar, warum die normale Reaktion des Blutes schwer zu stören ist. Je grössere Depots an schwacher Säure und Base, oder, nach Ostwalds Ausdruck, je mehr potentielle H- und OH-

[1]) Siehe dazu Robertson, Journ. of biol. chemistry 6, 313 (1909) und 7, 351 (1910).

[2]) Siehe dazu Michaelis, Handbuch d. Biochemie. Ergänzungsband 1913. S. 18.

Ionen vorhanden sind, umso fester gelegt ist die Reaktion. Und damit erhellt auch zugleich der Wert des früher kritisierten Titrierverfahrens, auf das nun zurückzukommen ist. Durch die Titration erfährt man die Grösse des „Säure- und Basenbindungsvermögens" oder der „Säuren- und Basenkapazität" einer organischen Flüssigkeit und gewinnt damit ein Mass für etwas, worüber die physikochemischen Verfahren gar nichts aussagen, nämlich ein Mass für die augenblicklich vorhandene Resistenz gegen Vergiftung mit Säuren und Basen.

Ausser den Kompensationsmitteln, welche das Blut in sich selbst trägt, um einer drohenden Reaktionsstörung entgegenzuarbeiten, kommen hierfür noch die Betätigungen bestimmter Organe in Betracht, nämlich erstens die Aktion der Nieren, welche den sauren Harn, und zweitens die Aktion des Atmungsapparates, welcher die Kohlensäure aus dem Blut eliminiert. Inwieweit von einer solchen Dienstbarkeit dieser Organe für die Zwecke der Reaktionserhaltung gesprochen werden kann, wollen wir nunmehr kurz erörtern.

Die Wasserstoffionenkonzentration im Harn. Titrimetrisch untersucht ist der Harn des Menschen gewöhnlich eine saure Flüssigkeit; die Titrationsazidität schwankt aber individuell und zeitlich innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Beides gilt auch für die physikochemische, die aktuelle Reaktion des Harns. Man bestimmt diese am sichersten nach der Methode der Gasketten, und zwar mit Rücksicht auf den CO_2-Gehalt des Harns nach der „Schaukelmethode" von Hasselbalch (S. 182) bzw. ihrer von Michaelis und Davidoff vereinfachten Form (S. 183), unter Verwendung konzentrierter Chlorkalilösung als Zwischenelektrolyten (S. 181). Wie die folgende kleine Tabelle [nach Höber und Jankowsky[1])] zeigt, findet man dann, dass Ionen- und Titrationsazidität unabhängig voneinander variieren[2]), wie es auch theoretisch möglich erscheinen musste (siehe S. 176):

	Menschlicher Harn
$[H^+] = 0{\cdot}58 \cdot 10^{-5}$	tit. = 0·046
0·52	0·034
0·50	0·042
0·46	0·069
0·31	0·075

Damit rechtfertigt sich die Verwendung beider Verfahren, die Harnazidität zu bestimmen.

---

[1]) Höber (mit Jankowsky), Hofmeisters Beiträge **3**, 525 (1903).

[2]) Siehe auch v. Skramlik, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **71**, 290 (1911) u. Quagliariello, Rend. Accad. dei Lincei **20** Ser. 5, 659 (1911).

Nach den bisher vorliegenden Daten umspannt die H^+-Konzentration des menschlichen Harns das weite Intervall von etwa $1 . 10^{-7}$ bis $120 . 10^{-7}$ [1]). Fragt man nach Gründen für diese grossen Schwankungen, so wird man nach den titrimetrischen Ergebnissen natürlich zuerst an einen Einfluss der Ernährungsform denken, und ein solcher besteht in der Tat. So fand v. Skramlik bei verschiedenen Kostformen folgende Grenzwerte:

	$10^7 . [H^+]$	Titer
Kohlehydratkost	12·9—14·6	13·5—18·5
Milchkost	8·8—13·7	18·5—22·0
Fleischkost	42·0—54·0	24·0—45·0

Der titrimetrisch gewöhnlich saurere Fleischharn hat also auch die höchste H^+-Konzentration. Ähnliche Beobachtungen machte Hasselbalch[2]); sechs zu verschiedenen Tageszeiten gesammelte Harnquanten ergaben im Mittel mehrerer Tage:

		8^h	$10^h 15'$	$11^h 45'$	2^h	$3^h 30'$	$4^h 45'$
bei Pflanzenkost:	$[H^+] =$	26	35	0·23	0·21	0·35	$1·0 . 10^{-7}$
bei Fleischkost:	$[H^+] =$	52	100	130	100	76	$65 . 10^{-7}$

Nun sahen wir bei Erörterung der Reaktion des Blutes, dass auch bei diesem die Fleischdiät den H^+-Gehalt in die Höhe treibt (siehe S. 185), wenigstens findet man dies, wenn man das Blut unter den verschiedenen Kostformen bei der gleichen CO_2-Spannung untersucht. Die Änderung ist freilich nur klein und steht weit hinter der Reaktionsänderung beim Harn zurück. Dies liegt zum Teil gewiss an der weit besseren Pufferung des Blutes im Vergleich zum Harn, aber anderenteils natürlich auch daran, dass die Niere eben als Reaktionsregulator fungiert, indem sie speziell die sauren Bestandteile, je nach ihrer Quantität in wechselnden Mengen, aus dem Blut herausholt.

Was die Ionenazidität des Harns bei Krankheiten anlangt, so hat sich bisher ergeben, dass im Fieber, bei Herz- und Nierenerkrankungen der H^+-Gehalt oft besonders hohe Werte erreicht[3]). Ein Parallelismus mit den Werten der Titrationsazidität mangelt auch hier, wie die folgende Tabelle für Nephritisharne (nach Höber und Jankowsky) zeigt:

---

[1]) Siehe v. Rhorer, Pflügers Arch. 86, 586 (1901); Höber l. c., W. E. Ringer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 60, 341 (1909); Foà, Arch. di Fisiol. 3, 369 (1906); v. Skramlik l. c., J. L. Henderson u. Palmer, Journ. Biol. Chem. 13, 393 (1913).

[2]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. 46, 403 (1912).

[3]) Siehe dazu Höber l. c., Rossi nach Bottazzi in C. Neuberg, Der Harn usw. 1911, S. 1587; J. L. Henderson u. Palmer l. c.

$[H^+]$ =	tit. =
$2{\cdot}34 \cdot 10^{-5}$	0·010
1·50	0·018
0·84	0·027
1·10	0·020
2·20	0·022
2·10	0·020
0·56	0·014
0·67	0·050

Der Einfluss der Wasserstoffionen des Blutes auf die Atmung. Eine zweite Organfunktion, mit Hilfe deren die aktuelle Reaktion des Blutes auf ihrem Normalwert eingestellt erhalten wird, ist die Lungenventilation. Von Winterstein[1]) wurde zum erstenmal als Theorie ausgesprochen, dass nicht die spezielle Säure Kohlensäure, sondern die Wasserstoffionen des Blutes den Atemreiz darstellen. Diese Theorie steht nicht nur in Übereinstimmung mit Haldanes Feststellung, dass unter normalen Verhältnissen die CO_2-Spannung und nicht die Kohlensäuremenge im Blut der bestimmende Faktor für die Atemgrösse darstellt, sondern auch mit der vielfältig gestützten Annahme, dass bei Sauerstoffmangel neben dem Kohlensäurereiz saure nicht zur Verbrennung gelangte Produkte des intermediären Stoffwechsels als Reiz in Betracht kommen. Zum Zweck direkter Beweisführung durchspülte Winterstein neugeborene Kaninchen von der Aorta aus mit Sauerstoff gesättigter Ringerlösung, der dann zeitweilig Salzsäure bis zur Konzentration $^1/_{1000}$-norm., Weinsäure bis 0·01 % oder Kohlensäure zu 2—3 % zugesetzt wurde. Alle drei Säuren vermochten Atembewegungen auszulösen[2]). Diesen Versuchen Wintersteins wurde von Laqueur und Verzár[3]) entgegengehalten, dass die wirksame Kohlensäurelösung nur ca. 2.10^{-5} H^+, die Salz- und die Weinsäurelösung dagegen ca. 10^{-3} H^+ enthielten, und sie zeigten selber mit der Methodik von Winterstein, dass auch Essigsäure erst bei Konzentrationen reizt, deren H^+-Gehalt ziemlich hoch über dem H^+-Gehalt der wirksamen CO_2-Lösungen gelegen ist. Daraus folgern Laqueur und Verzár, dass es doch eben auf die Säure Kohlensäure für die Atmung ankomme, dass nicht beliebige andere Säuren als Atemreize fungierten, und dass, wenn diese Einfluss hätten, sie nur indirekt durch Freimachen von Kohlensäure in den Geweben ihre Wirkung entfalteten. Auch hiergegen kann man wieder mit Hasselbalch[4]) geltend machen, dass es auch nach den Versuchen von Laqueur

[1]) Winterstein, Pflügers Arch. **138**, 167 (1911).
[2]) Siehe auch T. B. Robertson, ebenda **145**, 329 (1912).
[3]) Laqueur u. Verzár, ebenda **143**, 395 (1911).
[4]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **46**, 403 (1912).

und Verzár doch die H^+-Ionen sein können, welche den generellen Atemreiz darstellen, nur dass noch daneben die Anionen der verschiedenen Säuren mehr oder weniger lähmend und dadurch den H^+-Reiz kompensierend wirken. Auch könnte man auf die sehr verschieden grosse Permeabilität der Zellen für die verschiedenen Säuren als Ursache ihrer verschiedenen Wirksamkeit hinweisen (siehe Kap. 10). In letzter Zeit ist dann mit Methoden, welche den physiologischen Verhältnissen besser Rechnung tragen, als die etwas rohe Durchspülung des ganzen Tieres mit den angesäuerten Salzlösungen, die Frage von neuem von Hasselbalch dem Experiment unterworfen und im Sinn der Theorie der Atmungserregung durch H-Ionen entschieden worden[1]). Es wurde bereits erörtert, dass nach Hasselbalch, unter der gleichen CO_2-Spannung untersucht, das Blut bei Fleischkost saurer ist, als bei vegetabilischer Kost (siehe S. 185); wir sahen auch schon, dass gegen das Saurerwerden die Nieren anarbeiten, indem sie bei Fleischkost einen H^+-reicheren Harn abscheiden, als bei Pflanzenkost. Aber zu dieser kompensierenden Tätigkeit tritt noch eine Änderung in der CO_2-Ausscheidung durch die Lungen hinzu; Hasselbalch zeigte, dass unter der Ernährung mit Fleisch die alveolare CO_2-Spannung sinkt, unter vegetarischer Diät steigt, und dass, wie auch schon (S. 185) hervorgehoben wurde, die regulativ sich vollziehenden Spannungsänderungen, also die unwillkürlichen Änderungen der Ventilation gerade so weit gehen, dass der H^+-Gehalt des Blutes, trotz der chemischen Veränderungen desselben von Seiten der Nahrung, konstant bleibt. Damit scheint in der Tat erwiesen — auf wichtige Einzelheiten der Diskussion der Ergebnisse kann hier nicht eingegangen werden —, dass die Wasserstoffionen als Atemreiz fungieren[2]).

Vom Standpunkt dieser Theorie der Atmungserregung aus können wir nun noch einmal auf die im Blut selbst enthaltenen Hilfsmittel zur Regulierung der Reaktion zurückkommen. Wir sahen, dass durch die als Puffer wirkenden Blutkomponenten einer Reaktionsverschiebung vorgebeugt wird. Aber Hasselbalch und Lundsgaard[3]) machen darauf

[1]) Womit freilich nicht entschieden ist, dass das Atemzentrum der Anwesenheit von Kohlensäure, bzw. von Kohlensäureanionen entbehren kann [siehe dazu etwa Rona und Neukirch, Pflügers Arch. 148, 273 (1912)].

[2]) Auf den gleichen Standpunkt stellen sich auch Campbell, Douglas, Haldane und Hobson auf Grund von Beobachtungen über die grosse Stabilität der alveolaren CO_2-Spannung und der ausserordentlichen Empfindlichkeit der Atemmechanik gegen Änderung dieser Spannung um nur Bruchteile eines Millimeters [Journ. of physiology 46, 301 (1913)].

[3]) Hasselbalch u. Lundsgaard, Biochem. Zeitschr. 38, 77 (1912).

aufmerksam, dass bei der normalen Blutreaktion diese Pufferung keine ideale ist, dass sie besser wäre, wenn das Blut etwas saurer sein würde. Sie zeigen nämlich, dass eine Steigerung der CO_2-Spannung um einen bestimmten Betrag bei normalem Blut den H^+-Gehalt stärker in die Höhe treibt, als dieselbe Spannungssteigerung es bei einem ein wenig saureren Blut tut, z. B.:

		30 mm CO_2	50 mm CO_2	$[H^+]$-Zunahme in %
Blut normal	$[H^+]$ =	$0{\cdot}36 \cdot 10^{-7}$	$0{\cdot}49 \cdot 10^{-7}$	36
Blut angesäuert		$0{\cdot}44$	$0{\cdot}51$	16

Hasselbalch und Lundsgaard sind vielleicht mit Recht der Ansicht, dass gerade die etwas mangelhaftere Pufferung bei normaler Reaktion im Interesse des Organismus liegt, indem sie dafür sorgt, dass die zur Atmungserregung erforderliche Erhöhung der H^+-Konzentration relativ leicht zustande kommt[1]).

Weitere Wirkungen der Wasserstoffionen des Blutes. Man wird kaum fehlgehen, wenn man annimmt, dass der normale H^+-Gehalt des Blutes nicht bloss für das Atemzentrum so fest fixiert ist, und dass ein Abweichen nach oben oder unten von dieser Norm zu Reizungszuständen auch in anderen Organen führt. Es liegen jedoch bisher wenig Erfahrungen darüber vor. So konstatierten Rona und Neukirch[2]), dass der isolierte Kaninchendarm für seine rhythmischen Bewegungen einen bestimmten H^+-Gehalt erfordert. Sie fanden mit Hilfe der verschiedenen gebräuchlichen Puffergemische (s. S. 169), dass das Optimum der Bewegungen bei etwa $0{\cdot}5 \cdot 10^{-7}$ H^+, also ungefähr der normalen Reaktion des Blutes liegt, und dass bei etwa $0{\cdot}25 \cdot 10^{-5}$ einerseits, $0{\cdot}15 \cdot 10^{-8}$ H^+ andererseits die bis dahin schlechter und schlechter gewordenen Bewegungen erlöschen. — Eine für die Theorie der Blutgerinnung interessante Beobachtung machte Deetjen[3]); er fand, dass der gewöhnliche Zerfall der Blutplättchen, die in reiner Kochsalzlösung zwischen Objektträger und Deckglas eingeschlossen sind, ausbleibt, wenn man Objektträger und Deckgläser aus Quarz verwendet. Der naheliegende Gedanke, der Unterschied möchte auf Hergabe von Alkali seitens des Glases beruhen, liess sich bestätigen; die Blutplättchen zerfallen auch zwischen Quarz, wenn der OH^--Gehalt von 10^{-7} auf 10^{-6} bis 10^{-5} steigt. Die gleiche $[OH^-]$-Zunahme erfolgt nun aber auch,

[1]) Über die Reizung der vasomotorischen Centra durch H-Ionen siehe Mathison, Journ. of physiol. **41**, 416 (1910) u. **42**, 283 (1911).

[2]) Rona u. Neukirch, Pflügers Arch. **148**, 273 (1912).

[3]) Deetjen, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **63**, 1 (1909).

wenn Blut mit Luft in Berührung kommt, und zwar durch das Abdunsten von Kohlensäure. Hierdurch — wie durch einige weitere Beobachtungen, welche von Deetjen angeführt werden — wird es plausibel, dass das primum movens der Blutgerinnung eine geringfügige Änderung der normalen OH^--Konzentration im Blutplasma darstellt.

Die aktuelle Reaktion des Meerwassers. Für viele, besonders niedere Tiere spielt, rein äusserlich, das Meerwasser bis zu einem gewissen Grade die Rolle des Blutes. Wir werden später sehen (Kap. 11), dass auch in chemischer Beziehung, durch Qualität und Quantität der Salze, eine recht weitgehende Ähnlichkeit zwischen Blut und Meerwasser besteht. Hier soll zunächst nur von der Reaktion des Meerwassers und deren physiologischer Bedeutung die Rede sein.

Zur Bestimmung der aktuellen Reaktion kann, da die Komplikationen durch Gehalt an Eiweiss und durch Eigenfarbe beim Meerwasser fortfallen, die Indikatorenmethode benutzt werden; jedoch ist der „Salzfehler" zu berücksichtigen (siehe S. 170). Die Gaskettenmethode führt bei geeigneter Anwendung[1]) zum gleichen Ergebnis, wie die Indikatorenmethode. Nach den genauen Messungen von W. E. Ringer[2]), Bethe[3]), Sörensen und Palitzsch[4]) bewegt sich der H^+-Gehalt zwischen ziemlich engen Grenzen, nämlich zwischen $0{\cdot}5 \cdot 10^{-8}$ und $1{\cdot}5 \cdot 10^{-8}$; das Blut ist also ungefähr zehnmal saurer, als das Meerwasser. Das sauerste Meerwasser, dem bei zahlreichen Beobachtungen Palitzsch begegnete, war das Tiefenwasser des schwarzen Meeres mit einem H^+-Gehalt von $9{\cdot}10^{-8}$. Dass die Variationsbreite der Reaktion so eng ist, liegt sicherlich wenigstens zum Teil an dem Gehalt des Meerwassers an „Puffern" in Gestalt der Karbonate[5]), wenn auch die Pufferung lange nicht so vollkommen ist, wie beim Blute.

Was nun die physiologische Bedeutung dieses H^+-Gehaltes anlangt, so lässt sie sich heute schon durch eine ganze Anzahl von Beispielen beweisen, wenn auch meist, mangels exakt durchgeführter Messung der

[1]) Siehe dazu Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **49**, 451 (1913) u. Sörensen u. Palitzsch, ebenda **51**, 307 (1913).

[2]) W. E. Ringer, Chemisch Weekblad **6**, 113 (1909); auch Zeitschr. für physiolog. Chem. **60**, 341 (1909).

[3]) Bethe, Pflügers Arch. **127**, 256 (1909).

[4]) Sörensen u. Palitzsch, Biochem. Zeitschr. **24**, 387 (1910); Palitzsch, ebenda **37**, 116 (1911) u. Report on the Danish Oceanographical Expeditions 1908 bis 1910. Vol. **1**, 239 (1913). Ferner J. Loeb, Pflügers Arch. **99**, 637 (1903).

[5]) In diesem Sinn der Pufferfunktion ist wohl auch der von Bethe [Pflügers Arch. **124**, 541 (1908)] beobachtete günstige Einfluss von $CaCO_3$ als Zusatz zu künstlichem Meerwasser aufzufassen.

H^+-Konzentration, nicht zahlenmässig. So zeigten Herbst[1]) u. J. Loeb[2]) schon vor längerer Zeit, dass die Entwicklungsgeschwindigkeit bei Seeigeln durch kleine OH^--Mengen angeregt werden kann. Für Paramäcien zeigte weiter Loeb[3]), für die Plutei von Seeigeln Herbst[4]), dass Alkalizusatz auch die Lebensfähigkeit erhöht; bei Paramäcien z. B., welche in einer Engelmannschen Kammer einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt werden, verlängerte sich das Leben durch einen Zusatz von *NaOH* bis zur Konzentration $6 \cdot 10^{-5}$ um nicht weniger als um 100—200 %. Ein weiterer besonders schlagender Beweis für die Bedeutung der *OH*-Ionen sind die viel erörterten Versuche von J. Loeb[5]), in denen er zeigte, dass durch hypertonisches Meerwasser parthenogenetische Entwicklung angeregt werden kann. Diese Versuche gelangen Loeb zuerst in Woods Hole am Atlantischen Ozean; als er sie dann in Pacific Grove am Stillen Ozean wiederholte, glückten sie nicht mehr. Schliesslich stellte es sich heraus, dass man dem Wasser in Pacific Grove pro Liter 0·0002 Mol *NaOH* zumischen muss, damit die Parthenogenese auch dort zu erzielen ist. Mit dem Beginn der Eientwicklung geht dann ein erhöhter Sauerstoffverbrauch einher; Loeb hatte dies aus verschiedenen Gründen vermutet, die Erregung der Entwicklung durch OH^--Zusatz auch schon als Oxydationssteigerung angesprochen und seine Vermutung durch den Nachweis gestützt, dass nur in Gegenwart von Sauerstoff die *OH*-Ionen wirksam sind. Neuerdings hat dann Warburg[6]) gezeigt, dass in der Tat durch ganz geringfügige Steigerung der OH^--Konzentration von ca. 10^{-8} auf 10^{-6} der Sauerstoffverbrauch der befruchteten Seeigeleier eventuell um mehr als 100 % gesteigert werden kann. Auch wäre hier noch zu erwähnen, dass die aktive Fähigkeit zur Befruchtung bei den Seeigelspermatozoen nach Herbst[7]) an ein ganz bestimmtes Intervall von OH^--Konzentrationen, desgleichen die passive Fähigkeit bei den Seeigeleiern an ein bestimmtes, aber höher gelegenes Intervall von OH^- gebunden ist, und dass die notwendigen Alkaleszenzgrade bei verschiedenen Arten verschiedene sind; im engsten Zusammenhang hiermit steht die Aufsehen erregende Ent-

[1]) C. Herbst, Arch. f. Entwicklungsmechanik **7**, 486 (1898) u. **17**, 416 (1904).

[2]) J. Loeb, ebenda **7**, 631 (1898).

[3]) J. Loeb, Pflügers Arch. **73**, 422 (1898).

[4]) Herbst, Arch. f. Entwicklungsmech. **17**, 416 (1904).

[5]) J. Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909; ferner Pflügers Arch. **118**, 181 (1907).

[6]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305 (1910); auch ebenda **57**, 1 (1908) u. **60**, 443 (1909).

[7]) Herbst, Arch. f. Entwicklungsmech. **17**, 416 (1904).

deckung von Loeb[1]), dass durch Zusatz von 1—2 ccm 0·1-norm. *NaOH* zu 100 ccm Meerwasser die Spermatozoen von Seesternen (Asterias, Asterina, Pyknopodia) zur hybriden Befruchtung von Eiern von Seeigeln (Strongylocentrotus purpuratus) gebracht werden können. Eine andere hierher gehörige Gruppe von Beobachtungen bezieht sich auf den Einfluss von OH^- auf die rhythmischen Bewegungen. So ist es schon lange bekannt, dass der Herzrhythmus durch geringfügige Alkaleszenzsteigerung beschleunigt werden kann[2]). Aber auch das Gegenteil ist beobachtet worden; so fand Bethe[3]), dass die rhythmischen Bewegungen bei den Medusen durch Steigerung der H^+-Konzentration (von 10^{-8} auf 10^{-7} bis 10^{-6}) beschleunigt und durch Erniedrigung (auf 10^{-9}) verlangsamt werden. Endlich zeigte vor kurzem Mines[4]), dass das Herz von Pecten in Seewasser schlägt, wenn $[H^+]$ ungefähr gleich 10^{-7}, dass es dagegen bei 10^{-8} in Systole, bei 10^{-6} in Diastole stillsteht.

Die aktuelle Reaktion verschiedener Sekrete. Friedenthal[5]) hat zuerst auf Grund von Indikatorproben den Satz ausgesprochen, dass die Körperflüssigkeiten der höheren Tiere im allgemeinen neutral reagieren, und dass nur Magensaft, Pankreassaft und Darmsaft davon eine Ausnahme machen. Die genaueren und zuverlässigeren Ergebnisse der Gaskettenmessungen haben diese Sätze im wesentlichen bestätigt. So stellte Foà[6]) fest, dass Schweiss, Tränen, Humor aqueus, Liquor cerebrospinalis, Amniosflüssigkeit, peritoneale und pericardiale Exsudate ungefähr die gleiche Reaktion haben, wie das Blut. Auch die Milch scheint nur wenig von dieser Norm abzuweichen, da nach den Angaben von Foà der H^+-Gehalt der Milch bei Kuh und Ziege etwa $1—2 . 10^{-7}$, bei der Frau und der Eselin etwa $0{\cdot}2 . 10^{-7}$ beträgt[7]). Für die Lymphe aus dem ductus thoracicus des Hundes fand Quagliariello[8]) $[H^+] = 0{\cdot}067 — 0{\cdot}366 . 10^{-7}$, im Mittel $0{\cdot}15 . 10^{-7}$, für die Galle bei verschiedenen Tieren $0{\cdot}13 — 3 . 10^{-7}$[9]). Demgegenüber beträgt die H^+-Konzentration im Magensaft nach den Messungen von Fraenckel[10]), Foà, Tangl[11]), Michaelis und David-

[1]) J. Loeb, Pflügers Arch. **104**, 325 (1904).
[2]) Siehe z. B. Gaule, Arch. f. Physiol. 1878, 291.
[3]) Bethe, Pflügers Arch. **127**, 219 (1909).
[4]) Mines, Journ. of physiol. **43**, 467 (1912).
[5]) Friedenthal, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **1**, 56 (1901).
[6]) Foà, Arch. di Fisiol. **3**, 369 (1906).
[7]) Siehe auch Davidsohn, Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**, 10 (1913).
[8]) Quagliariello, Rendiconti Acc. dei Lincei Vol. 20, Ser. 5a, 273 (1911).
[9]) Quagliariello, ebenda Vol. 20, Ser. 5a, 302 (1911).
[10]) Fraenckel, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **1**, 1 (1905).
[11]) Tangl, Pflügers Arch. **115**, 64 (1906).

sohn[1]) $1 \cdot 10^{-2}$ bis $7 \cdot 10^{-2}$. Nach der anderen Seite vom Neutralpunkt weichen Pankreassaft und Darmsaft ab, doch immerhin weniger weit, als gemeinhin angenommen wurde. Denn Pankreas- und Darmsaft haben keineswegs die Alkaleszenz einer Sodalösung, wie oft gesagt und für künstliche Verdauungsversuche in die Praxis übertragen worden ist, vielmehr diejenige einer Bikarbonatlösung; so ergaben die Messungen von Auerbach und Pick[2]) folgende H^+-Werte (siehe auch S. 130):

Darmsaft	$[H+] = 0{\cdot}5 \cdot 10^{-8}$
Pankreassaft	$0{\cdot}2—5 \cdot 10^{-8}$
0·1-norm. $NaHCO_3$	$0{\cdot}5 \cdot 10^{-8}$
0·1-norm. Na_2CO_3	$0{\cdot}3 \cdot 10^{-11}$

Sechstes Kapitel.

Die Erscheinungen an den Grenzflächen.

Bevor wir uns von neuem der physikalischen Chemie der Zelle zuwenden, ist es notwendig, nochmals die Besprechung zweier Kapitel der reinen physikalischen Chemie, losgelöst von ihrer Anwendung auf physiologische Fragen, einzuschalten. Diese Kapitel sollen uns die Grundlage schaffen, von der aus wir dann eigentlich erst den Aufbau einer physikalischen Chemie der Zelle beginnen wollen. Denn bisher handelte es sich ja fast ausschliesslich um die physikalische Chemie der Lösungen, welche die Zellen umgeben, um ihren osmotischen Druck, um die osmotischen Partialdrucke, um einzelne Komponenten der Lösungen, und um die Gleichgewichte zwischen denselben, und so weit die Zelle selbst in Betracht gezogen wurde, figurierte sie eigentlich nur unter dem primitiven Bilde einer Traubeschen Zelle, deren Inhalt einen bestimmten osmotischen Druck hat, welcher volumetrisch gemessen werden kann, und deren Abgrenzung gegen die Umgebung eine semipermeable Niederschlagsmembran darstellt. Sobald wir nun aber den Versuch machen, den gelösten Zellinhalt mit den gelösten Stoffen der umgebenden Flüssigkeit in Beziehung zu setzen, so wie es die Stoffwechselphysiologie erfordert, dann werden wir zu allererst vor die Frage ge-

[1]) Michaelis und Davidsohn, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8, 398 (1910).

[2]) Auerbach u. Pick, Arb. aus d. kaiserl. Gesundheitsamte 43, 155 (1912); ferner Biochem. Zeitschr. 48, 425 (1913).

stellt, inwiefern der doch offenbar hinkende Vergleich der die Zelle abgrenzenden Plasmahaut mit einer semipermeablen Niederschlagsmembran überhaupt zu halten ist, bzw. woher überhaupt trotz des sichtlichen Stoffaustausches zwischen Zelle und Zellumgebung Erscheinungen wie an Traubeschen Zellen möglich sind. Um diese Fragen nach dem Bau und den Eigenschaften der physiologischen Membranen beantworten zu können, ist zuvor eine Orientierung über die physikalisch-chemischen Vorgänge an den Grenzflächen ganz allgemein, eine Orientierung über die Erscheinungen der Oberflächenspannung, der Adsorption und verwandte Erscheinungen nötig. Bei dieser Besprechung werden wir, wie sich zeigen wird, von selbst auf eine Erörterung auch der physikalischen Chemie der Kolloide hingeführt, und da bei dem grossen und charakteristischen Anteil, welchen die Kolloide am Aufbau und an den Lebensäusserungen der Zellen nehmen, deren Besprechung so wie so für uns erforderlich ist, so wird auch ein Abriss dieses Kapitels der physikalischen Chemie gleich hier mit angeschlossen werden[1]).

Die Oberflächenspannung und ihre Messung. Jede Grenzfläche ist der Sitz einer Kraft, der Grenzflächenspannung oder Oberflächenspannung. Ist z. B. eine Flüssigkeit gegeben, welche gegen Luft angrenzt, so werden auf die im Innern der Flüssigkeit befindlichen Teilchen von allen umliegenden Teilchen starke Anziehungskräfte ausgeübt, auf die in der Oberfläche gelegenen Teilchen wirken aber nur die benachbarten Teilchen der Oberfläche, sowie die einwärts in der Flüssigkeit gelagerten Teilchen; so resultiert eine Spannung der Oberfläche, etwa vergleichbar der Spannung in einem aufgeblasenen Gummibeutel. Streng genommen sind auch noch diejenigen Anziehungskräfte in Betracht zu ziehen, welche von den an der Oberfläche gelegenen Luftteilchen ausgeübt werden, jedoch können diese bei der Betrachtung der Oberflächenspannung von Flüssigkeiten für gewöhnlich vernachlässigt werden. Ganz allgemein gesagt, ist aber die Oberflächenspannung das Resultat der Anziehungskräfte, welche von den Teilchen beider einander berührenden Phasen ausgeübt werden, und dies ist z. B. sehr zu berücksichtigen, wenn es sich nicht mehr bloss um die Oberflächenspannung

[1]) Für ein genaueres Studium der in den beiden folgenden Kapiteln erörterten Erscheinungen verweise ich auf die ausgezeichneten Werke von H. Freundlich, Kapillarchemie (Leipzig 1909), Wolfgang Ostwald, Grundriss der Kolloidchemie, 2. Auflage (Dresden 1911), Zsigmondy, Kolloidchemie, Leipzig 1912, sowie L. Michaelis, Dynamik der Oberflächen (Dresden 1909). Die Bedeutung dieser Erscheinungen für die Biologie ist dargestellt in dem Werk von H. Bechhold, Die Kolloide in Biologie und Medizin (Dresden 1912).

zwischen Flüssigkeit und Gas, sondern etwa um die Spannung zwischen zwei Flüssigkeiten oder zwischen festem Körper und Flüssigkeit handelt.

Da in den Oberflächen Spannungen herrschen, so bedarf es eines Arbeitsaufwandes, um eine Oberfläche zu vergrössern. Die geleistete Arbeit, die „Oberflächenenergie", ist $A = \gamma O$, wenn γ die Oberflächenspannung, O die Oberfläche bedeutet. Demgemäss ist die Oberflächenspannung als die Arbeit zu definieren, welche zur Erzeugung der Flächeneinheit erforderlich ist. Gebräuchlicher ist eine andere Definition, welche aus den Beobachtungen über den verschieden hohen Anstieg benetzender Flüssigkeiten in Kapillaren von verschiedenem Kaliber hergeleitet ist; danach ist die Oberflächenspannung gleich dem Gewicht der gehobenen Flüssigkeitssäule, dividiert durch die Länge, an welcher die Flüssigkeit hängt, also:

$$\gamma = \frac{\pi r^2 h s}{2\pi r} = \frac{r h s}{2},$$

wenn r der Radius der Kapillare, h die Steighöhe und s das spezifische Gewicht der Flüssigkeit ist.

Diese beiden Definitionen führen zu verschiedenen Prinzipien für die Messung der Oberflächenspannungen von Flüssigkeiten.

Die bekannteste Methode ist die Methode der Steighöhenmessung. Da es bei physiologischen Untersuchungen meistens genügt, die Oberflächenspannung einer wässerigen Lösung gegen Luft im Verhältnis zu derjenigen reinen Wassers gegen Luft zu kennen, so verfährt man zweckmässig so, dass man an derselben Kapillare die Steighöhe der Lösung, h_1, und die des Wassers, h, misst. Es ist dann die Oberflächenspannung der Lösung:

$$\gamma_1 = \frac{h_1 s_1}{h}\ ^1).$$

Eine Modifikation dieser Methode von Fano und M. Mayer[2]) besteht darin, dass nicht die Steighöhen selbst bestimmt werden, sondern die manometrisch gemessenen Drucke, welche genügen, um den kapillaren Anstieg zu verhindern, d. h. Niveaugleichheit ausserhalb und innerhalb der Kapillare bewirken. Diese Modifikation ist besonders für die Untersuchung relativ viskoser Flüssigkeiten, wie z. B. des Blut-

[1]) Zur Technik siehe ausser dem Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physikochemischer Messungen von Ostwald, Luther und Drucker, auch Walden u. Swinne, Zeitschr. f. physik. Chem. 79, 700 (1912).

[2]) Fano u. M. Mayer, Arch. di Fisiol. 4, 167 (1907). Siehe auch Bottazzi in Neubergs: Der Harn usw. S. 1705 (1911).

serums, geeignet, weil diese in Kapillaren nur langsam und eventuell unregelmässig ansteigen.

Sehr gebräuchlich zur Bestimmung von Oberflächenspannungen ist die Methode der Tropfenzählung, besonders in der ihr von J. Traube[1]) gegebenen einfachen Form der Messung mit dem „Stalagmometer". Das Gewicht eines bei langsamem Ausfliessen aus einem engen Rohr abfallenden Tropfens ist nämlich nach Tate proportional der Grösse der Oberflächenspannung und dem Durchmesser der Kapillare. Bleibt letzterer konstant, d. h. benutzt man zu vergleichenden Messungen ein und dasselbe Rohr, so steht demnach die Zahl der Tropfen, die beim Ablaufen eines bestimmten Flüssigkeitsvolumens sich bildet, im umgekehrten Verhältnis zur Oberflächenspannung. Das Stalagmometer ist nun nichts weiter als eine kalibrierte Kapillare mit kugelförmiger Erweiterung und glatt abgeschliffener Abtropffläche von der in Fig. 29 wiedergegebenen Form. *a* und *b* sind Marken, welche das jedesmal austropfende Flüssigkeitsvolumen abgrenzen.

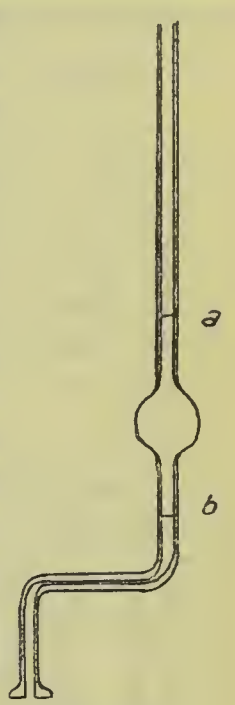


Fig. 29.

Bezieht man wieder auf die Oberflächenspannung des Wassers als Einheit, so ist:

$$\gamma_1 = \frac{z s_1}{z_1}$$

wenn z und z_1 die Tropfenzahlen gleicher Volumina von Wasser und Lösung bedeuten. Hat man die Grenzflächenspannung zwischen zwei verschiedenen, nicht miteinander mischbaren Lösungsmitteln zu messen, so kann man die Tropfmethode so verwenden, dass man die eine Flüssigkeit, statt in Luft, in die andere Flüssigkeit eintropfen lässt. So bestimmte beispielsweise Lewis[2]), wie sich die Oberflächenspannung eines Kohlenwasserstofföls gegen Wasser ändert, wenn in diesem verschiedene Stoffe aufgelöst werden (siehe S. 204).

Nahe verwandt mit der stalagmometrischen Methode ist die Methode des maximalen Blasendrucks. Hierbei wird beobachtet, bei welchem Druck gerade noch Tropfen von Luft, d. h. Luftblasen, aus einer in eine Flüssigkeit eingetauchten Kapillare austreten. Bei verschiedenen Flüssigkeiten und gleicher Eintauchtiefe verhalten sich dann

[1]) J. Traube, Pflügers Arch. **105**, 541 (1904); **123**, 419 (1908); Biochem. Zeitschr. **24**, 341 (1910).

[2]) W. C. M. Lewis, Philos. Magaz. (6) **15**, 499 (1908); **17**, 466 (1909).

die Oberflächenspannungen wie die Drucke, natürlich vorausgesetzt, dass die Flüssigkeiten das gleiche spezifische Gewicht haben. Ein komplizierter exakt arbeitender Apparat nach diesem Prinzip ist von Whatmough[1]) angegeben worden, eine Vereinfachung ist das „Kapillarmanometer" von Czapek[2]). Es besteht (Fig. 30) aus einem doppelt U-förmig gebogenen Rohr, über dem auf der einen Seite ein Tropftrichter angebracht ist, von dem aus man langsam Wasser an der Rohrwandung entlang einfliessen lassen kann; das andere abwärts gebogene Rohrstück endet in eine 2 mm lange enge Kapillare, welche in die zu untersuchende Flüssigkeit taucht. Man bestimmt die Differenz der Wasserniveaus in den beiden linken Schenkeln des Rohrs im Moment des Abreissens einer Luftblase rechts.

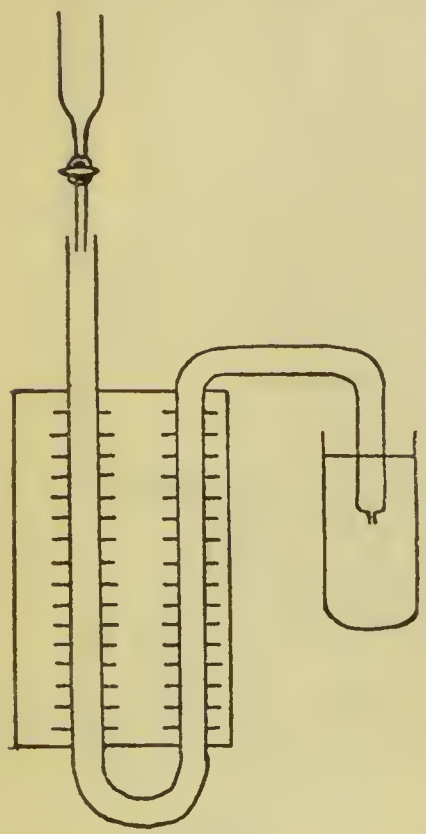


Fig. 30.

Von den mit diesen Methoden gewonnenen Ergebnissen interessieren uns hier wesentlich die Einflüsse von Seiten gelöster Stoffe bei grösserer Verdünnung auf die Oberflächenspannung des Wassers. Vorwiegend ist bisher diese Spannung für die Grenzfläche Lösung—Luft gemessen. Man findet, dass es Stoffe gibt, welche die Grenzflächenspannung des Wassers erniedrigen, andere, welche sie unbeeinflusst lassen, und endlich solche, welche sie erhöhen. Aber während erhebliche Erniedrigungen vorkommen, erreichen die Erhöhungen niemals einen grösseren Betrag. Dies hat seinen inneren Grund in den Adsorptionsvorgängen, welche bei all dem mitspielen.

Oberflächenspannung und Adsorption; Gibbs-Thomsonsches Theorem. Von J. W. Gibbs[3]) und J. J. Thomson[4]) ist nämlich auf thermodynamischem Wege abgeleitet worden, dass diejenigen Stoffe, welche eine vorhandene Oberflächenspannung erniedrigen, in die Oberfläche hineingehen müssen, so dass die Konzentration in der Oberfläche über die im Inneren der Lösung überwiegt, während umgekehrt diejenigen

[1]) Whatmough, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 129 (1902).

[2]) Czapek, Über eine Methode zur direkten Bestimmung der Oberflächenspannung der Plasmahaut. Jena, 1911. Siehe auch Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden VI, 83 (1912).

[3]) J. W. Gibbs, Thermodynam. Studien. Leipzig 1892, 258.

[4]) J. J. Thomson, Applications of dynamics to physics and chemistry 191, 251. Ferner: Emslander u. Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 317 (1904).

Stoffe, welche die Oberflächenspannung erhöhen, an Konzentration in der Oberfläche verlieren müssen. Bezeichnet man mit positiver Adsorption die Konzentrationszunahme an der Oberfläche, so kann man das Gibbs-Thomsonsche Theorem auch so ausdrücken: Stoffe, welche die Oberflächenspannung erniedrigen, werden positiv adsorbiert, solche, welche sie erhöhen, werden negativ adsorbiert.

Natürlich wird ein positiv adsorbierbarer Stoff nicht bis zu beliebigen Konzentrationen in die Oberfläche gehen, sondern da der Stoff, welcher in der Oberfläche in grösserer Konzentration vorhanden ist, als im Inneren der Lösung, ein Diffusionsbestreben nach innen haben muss, so wird sich ein Gleichgewicht zwischen der Adsorptionskraft und der osmotischen Kraft herstellen, welches die faktische Oberflächenkonzentration normiert.

Danach können wir uns ungefähr klar machen, was vorher gesagt wurde, nämlich dass bei verdünnten Lösungen zwar oft starke Erniedrigungen der Oberflächenspannung des reinen Lösungsmittels vorkommen, aber nicht starke Erhöhungen. Denn wenn anfangs die Konzentration in der Oberfläche, gerade so wie die im Inneren, gering ist, so kann die Oberfläche zwar einen sehr grossen absoluten Konzentrationszuwachs erleben, mit entsprechend grosser Abnahme ihrer Spannung, aber umgekehrt keinen grossen Konzentrationsverlust mit grosser Spannungszunahme, da ja von vorn herein schon die Konzentration nur klein ist.

Dass sich das Gibbs-Thomsonsche Theorem auch experimentell begründen lässt, ist auf folgenden Wegen gezeigt worden: Amylalkohol erniedrigt die Oberflächenspannung des Wassers, muss sich also in der Oberfläche konzentrieren. Der analytische Nachweis dieser Konzentrationsänderung lässt sich hier dadurch relativ leicht führen, dass die wässerigen Lösungen des Amylalkohols beim Schütteln schäumen, also ihre Oberfläche ausserordentlich vergrössern. Analysiert man nun den Schaum, so findet man, dass die Lösung, die ihn bildet, mehr Amylalkohol enthält, als die ursprüngliche, nicht geschüttelte Lösung (Benson[1]). Das Gleiche kann man für Äthylalkohol, Isobuttersäure, Salzsäure, Essigsäure zeigen, wenn man deren Lösungen, die an und für sich nicht schäumen, durch Saponinzusatz schäumen macht [Zawidzki[2]];

---

[1]) Benson, Americ. Journ. of physic. chem. 7, 532 (1903). Über Berechnungen der Konzentrationsänderung an der Oberfläche aus der Änderung der Spannung, siehe Forch, Ann. d. Physik (IV) 17, 744 (1905); Whatmough, Zeitschr. f. physik. Chem. 39, 166 (1902); Milner, Philos. Mag. (6) 13, 96 (1907).

[2]) Zawidzki, Zeitschr. f. physik. Chem. 35, 77 (1900) u. 42, 612 (1903).

dieser Nachweis ist aber aus später ersichtlichen Gründen (siehe S. 213 und Kap. 9) nicht exakt.

Was hier hauptsächlich für die Grenzflächen zwischen Flüssigkeit und Luft gesagt wurde, muss nun gerade so für die Grenze zwischen zwei Flüssigkeiten, zwischen festem Stoff und Gas und zwischen festem Stoff und Flüssigkeit gelten. Für den ersten für uns wichtigsten Fall ist es auch qualitativ bewiesen. W. C. M. Lewis[1]) hat gezeigt, dass Natriumoleat, Natriumglykocholat, Coffein, Methylorange, Kongorot u. a. die Oberflächenspannung zwischen Wasser einerseits, einem Kohlenwasserstofföl oder Quecksilber andererseits erniedrigen, und dass sich in der Tat dementsprechend beim Schütteln der Flüssigkeiten miteinander die im Wasser gelösten Stoffe an der Oberfläche der Tröpfchen konzentrieren. Aus der Zahl und Grösse der Tröpfchen und aus der Konzentrationsabnahme in der wässerigen Lösung liess sich auch die Grösse der Oberflächenanreicherung berechnen. Wenn man dann die Dicke der Oberflächenschicht aus der Grösse der molekularen Wirkungssphäre abschätzt, so kommt man z. B. für Natriumglykocholat zu dem rechnerischen Ergebnis, dass sich die Konzentration einer 0·25prozentigen Lösung in der Oberfläche bis zu nicht weniger als 40·3 % steigert. Diese Berechnung hat allerdings insofern eine sehr unsichere Grundlage, als das Natriumglykocholat sich wahrscheinlich in der Oberfläche als ein Kolloidniederschlag aus der Lösung abscheidet (siehe S. 218). Die tatsächliche Oberflächenkonzentrierung in der Lösung ist also wahrscheinlich erheblich geringer.

Bei festen Stoffen ist die Richtigkeit des Gibbs-Thomsonschen Satzes bisher nicht zu erweisen, weil ihre Oberflächenspannung noch nicht gemessen werden kann. Dass aber eine solche existiert, folgt u. a. aus der Tatsache, dass kleinere Kristalle eine grössere Löslichkeit und einen grösseren Dampfdruck haben, als grössere[2]), ganz entsprechend der schon früher abgeleiteten Tatsache (siehe S. 72), dass der Dampfdruck einer Flüssigkeit umso grösser ist, je gekrümmter ihre Oberfläche. Man kann bei festen Körpern nur konstatieren, dass auch sie sehr viele Stoffe adsorbieren; dies wird besonders deutlich, wenn man durch Pulverisieren für möglichste Oberflächenentfaltung sorgt. Schüttelt man also z. B. ein Pulver mit einer wässerigen Lösung, so kann man eventuell finden, dass das Filtrat dieser physikalischen Mischung schwächer kon-

[1]) W. C. M. Lewis, Philos. Mag. (6) **15**, 499 (1908); **17**, 466 (1909); Zeitschr. f. physik. Chem. **73**, 129 (1910).

[2]) W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chem. **34**, 495 (1900); Hulett, ebenda **37**, 385 (1901).

zentriert ist, als die ursprüngliche Lösung, man wird dann schliessen, dass der gelöste Stoff die Oberfläche an der Grenze der Körnchen und des reinen Lösungsmittels verminderte. Wenn andererseits ein Pulver, wie z. B. das Kaolin oder die Tonerde, alle möglichen Stoffe, wie Essigsäure, Azeton oder Zucker aus wässeriger Lösung nicht adsorbiert[1]), so kann dies daran liegen, dass die Grenzflächenspannung zwischen Wasser und diesen Pulvern gleich Null ist. Es kommt gelegentlich auch vor, dass ein Stoff, welcher die Spannung des Wassers gegen Luft nicht ändert, sie eher etwas erhöht, doch von einem Pulver gut adsorbiert wird; das gilt z. B. für Traubenzucker und Rohrzucker, wenn man ihre Lösungen mit Kohle schüttelt [Rona und Michaelis[2])] Für diese Fälle ist die Annahme gemacht worden, dass die Zucker eben doch die Grenzflächenspannung des Wassers gegen Kohle erniedrigen.

Adsorptionsgeschwindigkeit. Die Adsorption ist ein Vorgang, welcher im allgemeinen mit grosser Geschwindigkeit verläuft. Immerhin lässt sich öfter zeigen, dass eine ganz frische, eben entstandene Oberfläche in der Lösung einer die Oberfläche entspannenden Substanz eine höhere Spannung hat, als eine ältere Oberfläche, weil die Stoffwanderung in die Oberfläche hinein noch nicht ganz vollzogen ist. Hiervon rührt auch her, dass man zwei Konstanten der Oberflächenspannung bei einer und derselben Lösung zu unterscheiden hat, die sog. statische und die dynamische Oberflächenspannung. Bei der Methode der Steighöhenmessung und ihrer Modifikation von Fano und M. Mayer misst man die Spannung relativ alter Oberflächen, also die statische Oberflächenspannung. Bei anderen bisher nicht erwähnten Methoden bestimmt man dagegen die Spannung der eben frisch entstandenen Flächen, so z. B. bei der Methode der schwingenden Strahlen von Rayleigh[3]), bei der die Flüssigkeit aus einer elliptischen Öffnung ausfliesst und einen Strahl bildet, in welchem Schwingungsknoten und -bäuche bestimmter Form einander abwechseln; die Form ist dabei unter anderem eine Funktion der Grenzflächenspannung, die sich nach Rayleigh berechnen lässt. Die Methoden der Tropfenzählung und des maximalen Blasendruckes ergeben eventuell Mittelwerte zwischen statischer und dynamischer Grenzflächenspannung, so z. B. aus später ersichtlichen Gründen bei manchen kolloiden Lösungen.

---

[1]) Michaelis u. Ehrenreich, Biochem. Zeitschr. **10**, 283 (1908).

[2]) Rona u. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **16**, 489 (1909). Siehe auch R. O. Herzog u. Adler, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **60**, 79 (1909).

[3]) Rayleigh, Proceed. Roy. Soc. of London **29**, 71 (1879).

Die Adsorptionsisotherme. Die Existenz der statischen Grenzflächenspannung, sowie deren zeitliche Entwicklung aus einer veränderlichen dynamischen Grenzflächenspannung ist ein Anzeichen dafür, dass ein Adsorptionsgleichgewicht besteht. Dieses wäre in ähnlicher Weise zu definieren, wie das chemische Gleichgewicht bei einer reversiblen Reaktion (S. 104), nämlich als davon herrührend, dass in jedem Augenblick die Geschwindigkeit der Adsorption, der Einwanderung in die Oberfläche, gleich ist der Geschwindigkeit der Diffusion aus der Oberfläche in die Lösung zurück. Und in ähnlicher Weise, wie das chemische Gleichgewicht bei bestimmter Temperatur durch die Gleichung der Reaktionsisotherme definiert ist (S. 106), so wäre auch eine Adsorptionsisotherme aufzustellen, welche einen Ausdruck für die Abhängigkeit der Adsorption von der Konzentration der adsorbierbaren Substanz darstellt. Eine für viele Fälle hinlängliche empirische Gleichung hat folgende Form[1]):

$$\frac{x}{m} = \alpha c^{\frac{1}{n}}.$$

Darin bedeutet x die Menge des adsorbierten, m die Menge des adsorbierenden Stoffes, c die Konzentration des nicht adsorbierten Stoffes im Gleichgewicht, α und n sind empirische Konstanten. $\frac{x}{m}$ kann als ein Ausdruck der Konzentration des adsorbierten Stoffes in der Oberfläche gelten, da die Menge des Adsorbens m seiner Oberfläche proportional ist. n ist meist grösser als 1, $\frac{1}{n}$ also meist ein echter Bruch. Ein Beispiel[2]) soll zunächst die Brauchbarkeit der Gleichung illustrieren:

$t = 25°$. Essigsäure in Wasser, mit Kohle geschüttelt.

$\alpha = 2{\cdot}606. \quad \frac{1}{n} = 0{\cdot}425.$

c (= Millimole im ccm)	$\frac{x}{m}$ (= Millimole pro g Kohle)	$\frac{x}{m}$ berechn.
0·0181	0·467	0·474
0·0309	0·624	0·596
0·0606	0·801	0·798
0·1259	1·11	1·08
0·2677	1·55	1·49
0·4711	2·04	1·89
0·8817	2·48	2·47
2·785	3·76	4·01

[1]) Siehe dazu: F. W. Küster, Zeitschr. f. physik. Chemie **13**, 445 (1894); G. C. Schmidt, ebenda **15**, 56 (1894). Ferner: Freundlich, ebenda **57**, 385 (1907).

[2]) Nach Freundlich loc. cit.

Es ist ersichtlich, dass, wenn man das Ergebnis graphisch darstellt, indem man etwa auf der Abszisse die c-Werte, auf der Ordinate die $\frac{x}{m}$-Werte abträgt, man eine gegen die Abszisse konkave Kurve erhält:

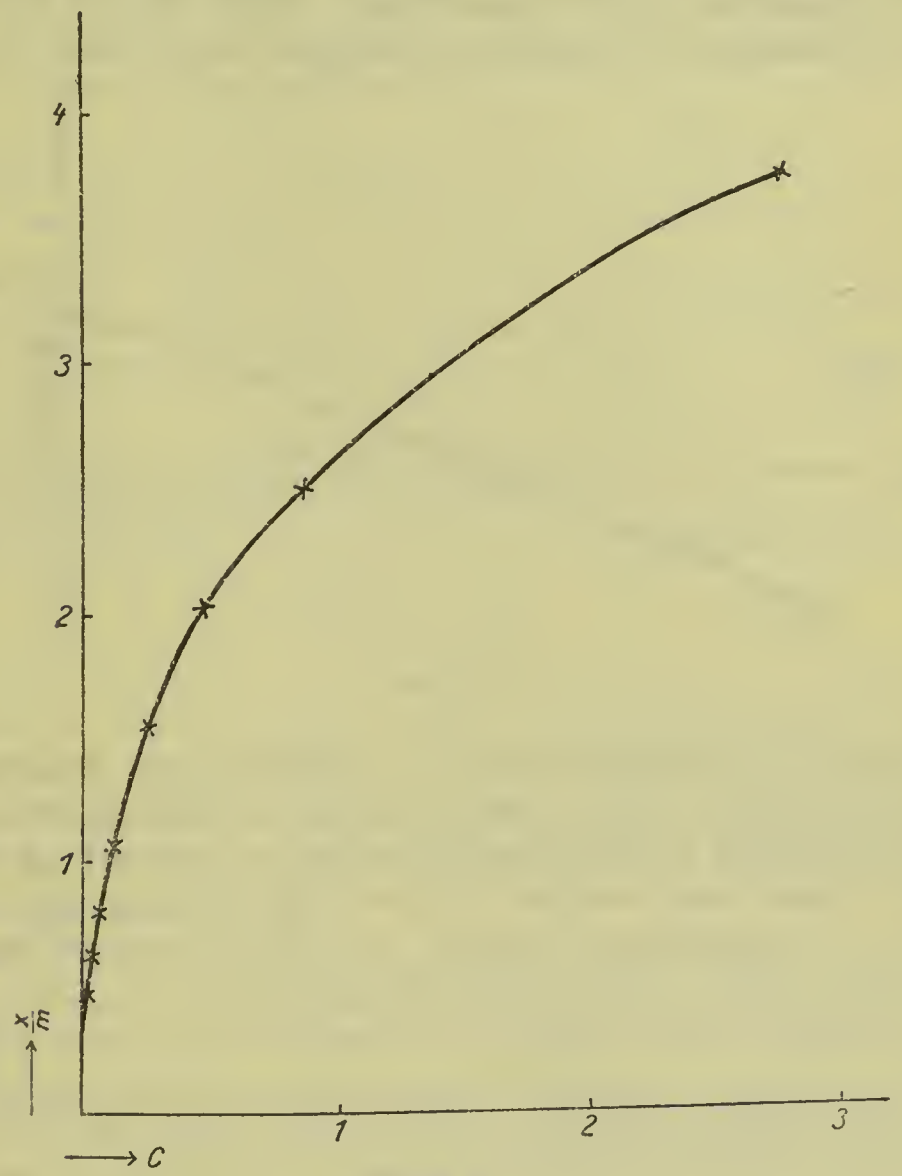


Fig. 31.

Bei kleinen Konzentrationen ist also die Adsorption relativ viel stärker als bei grossen Konzentrationen. Das steht damit im Zusammenhang, dass kleine Konzentrationen auch die Oberflächenspannung relativ viel stärker beeinflussen, als grosse (siehe Fig. 34, S. 212).

Logarithmiert man die Adsorptionsisotherme, so dass

$$\log \frac{x}{m} = \frac{1}{n} \log c + \log \alpha$$

wird, so ist die erhaltene Gleichung die Gleichung einer Geraden.

Trägt man daher auf der Abszisse die Logarithmen der Variablen c, auf der Ordinate die entsprechenden Logarithmen der Variablen $\frac{x}{m}$ ab, so muss sich eine gerade Linie ergeben, falls der untersuchte Vorgang der genannten Adsorptionsisothermen folgt[1]). Fig. 32 ist die graphische Darstellung des angeführten Beispiels nach diesem Verfahren.

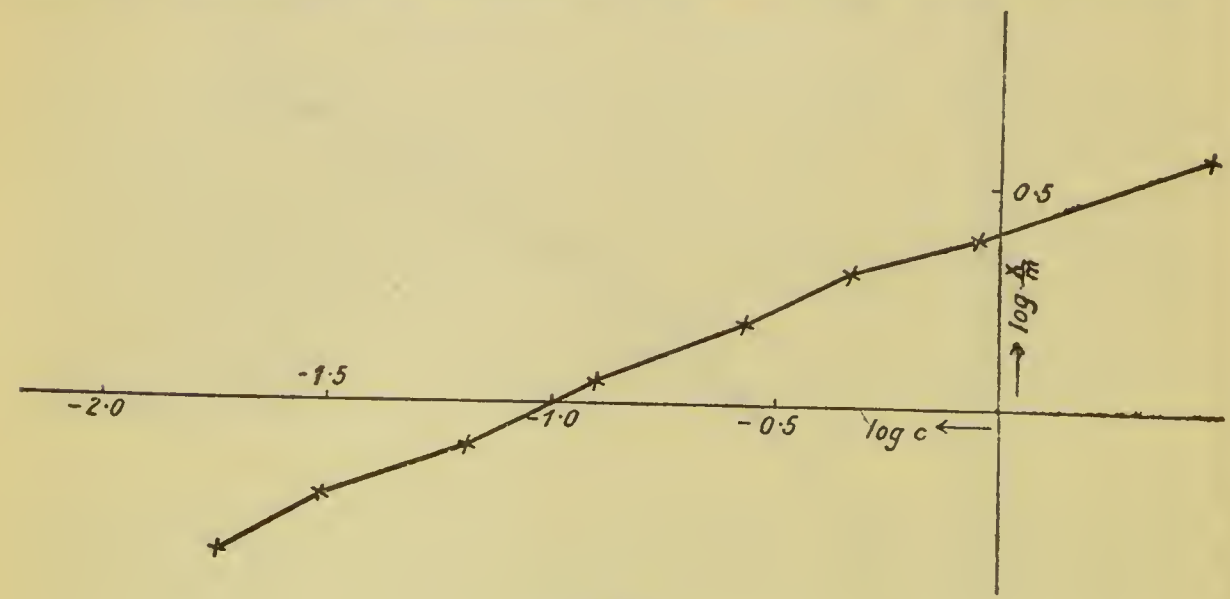


Fig. 32.

Gerade der angeführte Versuch, die Adsorption von Essigsäure aus wässeriger Lösung an Kohle, kann aber auch als Beispiel dafür gelten, dass der genannten Adsorptionsisotherme keine allgemeine Bedeutung zukommt. Diese besagt nämlich offenbar, dass mit steigender Konzentration der adsorbierbaren Substanz auch die Adsorption unbegrenzt weiter wächst. Dem widersprechen aber Versuche von G. C. Schmidt[2]) an dem gleichen System Essigsäure, Wasser, Kohle, denen zufolge es stets eine maximale Konzentration gibt, bis zu der die Adsorptionsisotherme gelten kann[3]), oberhalb deren aber vom Adsorbens nichts mehr aufgenommen wird, weil nach dem Ausdruck von Marc[4]) die Oberfläche „gesättigt" ist, d. h. in der Bedeutung der Adsorptionsisotherme gesprochen: der Exponent $\frac{1}{n}$ wird, sobald die Oberfläche gesättigt ist,

[1]) W. Ostwald, Lehrbuch d. allg. Chemie 2. Aufl. II (3) 232 ff. 1906. Die graphische Darstellung der logarithmischen Gleichung führt auch zu einer bequemen Ermittlung von $\frac{1}{n}$; $\frac{1}{n}$ ist nämlich der Tangens des Neigungswinkels der Geraden gegen die Abszisse.

[2]) G. C. Schmidt, Zeitschr. f. physik. Chem. **74**, 689 (1910).

[3]) Marc, ebenda **76**, 58 (1911).

[4]) Marc, ebenda **73**, 685 (1910); **75**, 710 (1911).

gleich Null. Es ist nun von Interesse, dass, soweit die Beobachtungen bisher reichen, die Existenz der „gesättigten Oberflächen“ eine allgemeine Erscheinung ist, dass aber der Sättigungspunkt bei verschiedenen Systemen verschieden rasch erreicht wird. So führt Marc[1]) Fälle von Adsorption, namentlich bei Kolloiden, wie Albumin, Dextrin, Ponceaurot u. a., an, in denen der Sättigungswert schon nach Aufnahme sehr kleiner Mengen der adsorbierbaren Substanz erreicht ist. Die Kurve Fig. 33 reproduziert z. B. die Adsorption von Ponceau an Bariumkarbonat. Die Kurve sollte, nach der genannten Adsorptionsisotherme, den Verlauf *OCA* nehmen, tatsächlich nimmt sie als Sättigungskurve den Verlauf *OCD*. Derartige Vorgänge sind nicht ohne biologische Bedeutung. Marc hat gefunden, dass sich die Abscheidung von Kristallen aus einer übersättigten Lösung völlig sistieren lässt, wenn man eine an der Kristalloberfläche adsorbierbare Substanz, z. B. einen Farbstoff, bis zu einer bestimmten Konzentration zusetzt, nämlich eben bis zu der Konzentration, welche die Oberfläche „sättigt“. Ähnliches dürfte für die Abscheidung kristallinischer Niederschläge aus dem Blut und anderen Säften gelten, wobei die Anwesenheit gut adsorbierbarer Kolloide zur zeitweisen Bremsung des Vorganges führen kann.

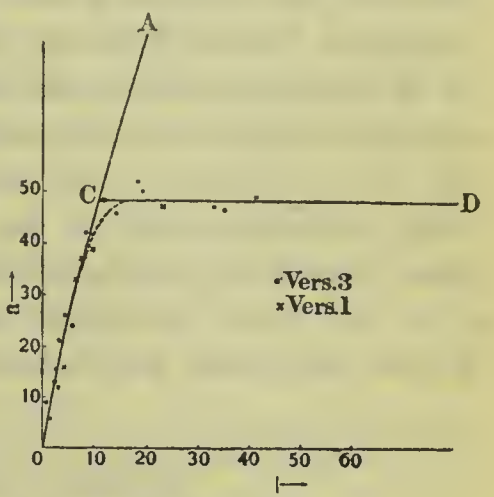


Fig. 33.

Auf andere Anomalien oder richtiger Variationen des Adsorptionsverlaufs, ausser den hier genannten, werden wir später zu sprechen kommen.

Reversibilität der Adsorption. Die genannte Adsorptionsisotherme ist auch insofern mit der Reaktionsisotherme vergleichbar, als auch sie das Gleichgewicht eines reversiblen Vorganges darstellen soll. Man kann diese Reversibilität etwa so zeigen[2]), dass man zu einem bestimmten Quantum Adsorbens einmal ein bestimmtes Quantum Lösung gibt und das Gleichgewicht untersucht, ein zweites Mal das halbe Quantum der doppelt so konzentrierten Lösung hinzugibt und nun mit dem halben Quantum des reinen Lösungsmittels verdünnt; das Gleichgewicht, das sich jetzt einstellt, muss mit dem ersten identisch sein und ist es auch wirklich. Ferner lässt sich, wenn nicht komplizierende Neben-

[1]) Marc, ebenda 81, 641 (1913).

[2]) Nach Freundlich, loc. cit.; auch R. O. Herzog und Adler loc. cit.

umstände eingreifen (S. 220), die adsorbierte Substanz dem Adsorbens durch Auswaschen desselben mit dem reinen Lösungsmittel wieder entziehen. Dem scheinen freilich manche Tatsachen im ersten Augenblick zu widersprechen. Man kann z. B. manche Farbstofflösungen, etwa eine Lösung von Kristallviolett in Wasser, durch Adsorption an Tierkohle vollkommen entfärben; die Kohle gibt dann nachträglich beim Waschen mit reinem Wasser von ihrer offensichtig stark beladenen Oberfläche keinen Farbstoff wieder her[1]). Dies steht aber keineswegs im Widerspruch mit der faktischen Reversibilität des Adsorptionsgleichgewichtes; denn wenn bei Berührung einer verdünnten Farbstofflösung mit dem Adsorbens durch kräftige Adsorption die Lösung praktisch völlig erschöpft wird, so ist mit dem farbbeladenen Adsorbens eben reines Wasser im Gleichgewicht oder richtiger so gut wie reines Wasser; d. h. nur durch unendlich langes Auswaschen mit wirklich reinem Wasser muss sich der Farbstoff wieder entfernen lassen[2]).

	Steighöhe 0·25-mol. Lösungen bei 15°	γ in mg/mm bei 15°	Molekulare Konzentration der isokapillaren Lösungen
Wasser	91·5	7·30	
Rohrzucker	—	7·35	
Traubenzucker	—	7·33	
Mannit	—	7·33	
Glykokoll	—	7·32	
Harnstoff	—	7·30	
Glyzerin	—	7·29	
Glykol	—	7·24	
Acetamid	—	7·20	
Essigsäure	88·0	—	
Methylalkohol	88·6	7·05	14·0
Äthylalkohol	84·0	6·73	5·0
Aceton	80·85	6·48	5·2
Äthylurethan	79·3	—	ca. 4·0
Propionsäure	75·75	—	—
Methylacetat	75·0	6·12	—
Propylalkohol	74·0	5·89	1·6
Propionitril	77·1	—	1·57
Äthyläther	67·2	—	0·77
Paraldehyd	63·9	5·10	0·73
Buttersäure	61·3	—	—
i-Butylalkohol	56·5	4·49	0·46
Äthylacetat	62·8	4·23	—
Äthylpropionat	—	—	0·22
Propylacetat	—	—	0·21
i-Amylalkohol	37·4	3·05	0·14

[1]) Freundlich u. Losev, Zeitschr. f. physik. Chemie **59**, 284 (1907).
[2]) Freundlich u. Neumann, ebenda **67**, 538 (1909).

Die Oberflächenaktivität der Nichtleiter. Wenn wir nun dazu übergehen, verschiedene in Wasser gelöste Stoffe nach ihrer Adsorbierbarkeit sowie nach ihrem Vermögen, die Grenzflächenspannung gegen Luft zu verändern, untereinander zu vergleichen, so ergibt sich alsbald eine ausserordentliche Verschiedenheit bezüglich dieser Eigenschaften. Manche Stoffe sind sehr stark adsorbierbar, andere wenig oder gar nicht. Man kann die ersteren als „oberflächenaktiv", die letzteren als „oberflächeninaktiv" bezeichnen. Natürlich gibt es zahlreiche Zwischenstufen. Beginnen wir mit den Graden der Oberflächenaktivität für die Nichtleiter, so orientiert darüber die voranstehende Tabelle, nach Versuchen von J. Traube[1]) zusammengestellt.

Aus dieser Tabelle sowie aus weiteren Beobachtungen kann hergeleitet werden, dass die sechswertigen Alkohole, Hexosen, Disaccharide, Aminosäuren oberflächeninaktiv sind, dreiwertige Alkohole und Amide schon aktiver, und dass die Oberflächenaktivität dann weiter zunimmt bei den einwertigen Alkoholen, Ketonen, Aldehyden, Nitrilen, Estern der organischen Säuren und vielen dieser Säuren selber. Ferner sind der Tabelle Beispiele dafür zu entnehmen, dass in homologen Reihen die Oberflächenaktivität mit der Länge der Kohlenstoffketten wächst. Und zwar geschieht dies nach einer von Traube gefundenen Regel im allgemeinen bei gleicher molekularer Konzentration im Verhältnis $1 : 3 : 3^2 : 3^3 \ldots$ Das illustriert für die in Wasser gelösten Essigsäureester z. B. folgende Tabelle:

Methylacetat	1-norm.	Steighöhe bei 18° 58·1 mm
Äthylacetat	$^1/_3$-norm.	58·0
Propylacetat	$^1/_9$-norm.	57·7
i-Butylacetat	$^1/_{27}$-norm.	58·8
i-Amylacetat	$^1/_{81}$-norm.	59·9

Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung (σ) von der molekularen Konzentration c verdeutlicht für einige Fälle die Fig. 34 (folgende Seite)[2]).

Die bisherigen Daten beziehen sich alle auf die Oberflächenspannung wässeriger Lösungen, also sozusagen auf die Adsorption an Luft. Aber im allgemeinen geht der Adsorbierbarkeit an Luft auch die Adsorbierkeit an andere Medien parallel. So sind nach Traube die kapillaren Steighöhen 0·25-normaler Lösungen z. B. folgenden Adsorptionen x/m aus 0·25-norm. Lösung an Tierkohle zugeordnet:

---

[1]) J. Traube, Pflügers Arch. **105**, 541 u. 559 (1904); ebenda **123**, 419 (1908); ebenda **153**, 276 (1913); Berichte d. d. chem. Ges. **42**, 86 (1909); Jon 1, 312 (1909).

[2]) Nach J. Traube, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **31**, 177 (1885); Liebigs Ann. **265**, 27 (1891).

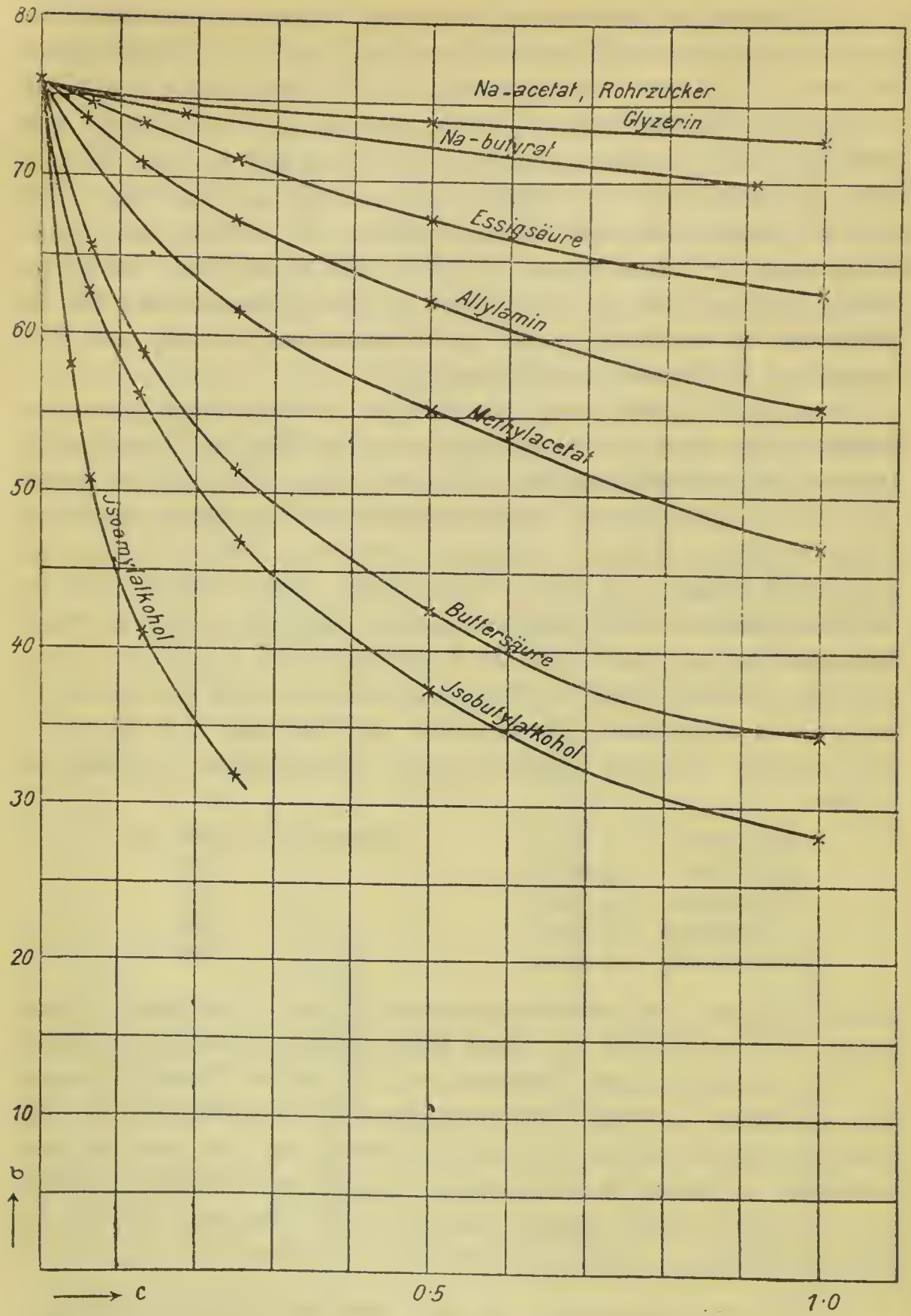

80
70
60
50
40
30
20
10
b
c
0·5
1·0
Na-acetat, Rohrzucker
Glyzerin
Na-butyrat
Essigsäure
Allylamin
Methylacetat
Buttersäure
Isobutylalkohol
Isoamylalkohol

Fig. 34.

	Steighöhe mm	Adsorption
Äthylalkohol	84·0	0·136
i-Amylalkohol	37·4	0·786
Essigsäure	85·0	0·244
Propionsäure	75·75	0·366
Buttersäure	61·3	0·573

In der gleichen Reihenfolge werden die Stoffe auch an Glaspulver, Baumwolle oder Seide adsorbiert[1]).

Wenden wir auf die Daten über die verschiedene Adsorbierbarkeit der Stoffe noch die in der S. 206 genannten Adsorptionsisotherme enthaltenen Bezeichnungen an, so repräsentiert die Konstante α offenbar einen quantitativen Ausdruck der Adsorbierbarkeit; sie hat die Bedeutung der adsorbierten Menge, wenn die Konzentration $c = 1$ ist. Die Konstante $\frac{1}{n}$ der Isotherme ist das Mass der Krümmung der Konzentrations-Adsorptionskurve. Die Beobachtungen haben gelehrt, dass α sehr weitgehend variiert, während $\frac{1}{n}$ nur innerhalb enger Grenzen, meist zwischen 0·1 und 0·7 schwankt (Freundlich)[2]). In der folgenden Tabelle sind zur Illustrierung einige α- und $\frac{1}{n}$-Werte zusammengestellt[3]):

	α	$\frac{1}{n}$
Ameisensäure	2·366	0·549
Propionsäure	3·784	0·606
Buttersäure	4·977	0·699
Dichloressigsäure	5·916	0·553
Benzoesäure	19·23	0·662
m-Nitrobenzoesäure	43·4	0·511

Adsorption mehrerer Stoffe. Bevor wir in der Erörterung über die Grösse der Oberflächenaktivität bei den verschiedenen Stoffen fortfahren, wollen wir auf die wichtige Frage eingehen, wie die Adsorption verläuft, wenn mehrere adsorbierbare Stoffe in einer Lösung enthalten sind. Es zeigt sich, dass im allgemeinen jeder Stoff schwächer adsorbiert wird, als wenn er allein in der gleichen Gesamtmenge vorhanden wäre. Da es sich auch hier um reversible Gleichgewichte handelt,

[1]) Siehe Freundlich, Kapillarchemie S. 154 u. 160.

[2]) Doch kommen auch Werte über 1 vor, z. B. bei der Adsorption von Farbstoffen an Kohle: siehe Freundlich und Losev, Zeitschr. f. physik. Chem. 59, 284 (1907).

[3]) Nach Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chem. 57, 385 (1907).

so folgt daraus, dass ein Stoff einen anderen zum Teil aus der Oberfläche verdrängen muss. Dies ist in der Tat der Fall, und zwar verdrängt ein Stoff einen anderen umso mehr, je grösser erstens seine Konzentration ist, und je oberflächenaktiver er zweitens ist[1]). Letzteres ergibt sich z. B. anschaulich aus einer Versuchsreihe von Michaelis und Rona[2]), in welcher die gleiche Menge Kohle jedesmal mit dem gleichen Quantum verdünnter Essigsäure geschüttelt und dazu jedesmal das gleiche Äquivalent verdünnter einwertiger Alkohole gegeben wurde; da diese umso oberflächenaktiver sind, je länger ihre *C*-Kette, so verdrängen sie mit steigendem Molekulargewicht die Essigsäure mehr und mehr:

Zusatz zur Essigsäure	Prozente nicht adsorbierter Essigsäure
—	33·96
Methylalkohol	37·74
Äthylalkohol	49·06
Propylalkohol	64·15
Amylalkohol	84·91

Hieraus folgt auch, dass man mit grösseren Mengen eines gut adsorbierbaren Stoffes kleine Mengen eines weniger fest gehaltenen eventuell quantitativ aus dem Adsorbens verdrängen kann[3]). Umgekehrt haben dagegen nicht oder kaum adsorbierbare Stoffe im allgemeinen keinen Einfluss auf die Adsorption eines anderen oberflächenaktiven Stoffes.

Die Oberflächenaktivität der Elektrolyte. Unter den Elektrolyten zeichnen sich durch die geringste Oberflächenaktivität die Salze aus, während den Säuren und Basen im allgemeinen eine grössere Tendenz, in die Oberfläche zu gehen, zukommt. So verringern die anorganischen Säuren *HCl*, HNO_3, *HJ* die Grenzflächenspannung des Wassers gegen Luft ein wenig, ihre Alkalisalze erhöhen sie sogar, werden also von Luft negativ adsorbiert[4]). Dass die organischen Säuren die Oberflächenspannung erniedrigen, geht schon aus der Tabelle S. 210 hervor. Der Grad der Wirkung hängt von der Konstitution, bei Gliedern einer homologen Reihe von der Länge der *C*-Kette, ferner von der Stärke

[1]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **15**, 196 (1908); Masius (unter Freundlich), Dissertation Leipzig 1908; G. C. Schmidt, Zeitschr. f. physik. Chemie **74**, 689 (1910); Freundlich u. Masius, Gedenkboek van Bemmelen 1910.

[2]) Michaelis u. Rona, loc. cit. S. 209.

[3]) Siehe dazu: Rona u. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **16**, 489 (1909).

[4]) Röntgen u. Schneider, Wiedemanns Ann. **29**, 165 (1886).

der Säuren ab. Jedenfalls sind die Salze der organischen Säuren, welche im Gegensatz zu diesen stark dissoziiert sind (S. 114), oft oberflächeninaktiv, während die freien Säuren aktiv sind (siehe Fig. 34). Damit hängt auch zusammen, dass die Oberflächenspannung der Lösungen von Salzen mancher organischer Basen stark sinkt, sobald man ein wenig Alkali zusetzt; es bildet sich alsdann reichlich freie, undissoziierte, oberflächenaktive Base. Dies geschieht beispielsweise bei den Hydrochloriden von Alkaloiden, wie Cocain, Atropin, Chinin (siehe dazu Kap. 8)[1]).

Die Wirkung der Elektrolyte setzt sich natürlich additiv aus der der Ionen und der undissoziierten Moleküle zusammen. Man kann daher sowohl für die Anionen als auch für die Kationen Reihenfolgen der Oberflächenaktivität aufstellen. Bei den Anionen steigt die Adsorbierbarkeit nach Röntgen und Schneider[2]) und nach J. Traube in der Reihenfolge $SO_4 < Cl < Br$, $NO_3 < J$, bei den Alkalikationen lautet die Reihe: $Na < K < Rb < Cs$, bei den Erdalkalien $Ca < Sr < Ba$. Die Schwermetallionen sind im allgemeinen adsorbierbarer, als die Leichtmetallionen, und weiter im grossen ganzen umso adsorbierbarer, je edler das Metall[3]).

Sehr kompliziert ist der Einfluss der Elektrolyte auf die Grenzflächenspannung zwischen Wasser und anderen Medien, als Luft, also festen oder flüssigen Stoffen. Hier machen sich nämlich die elektrischen Eigenschaften der Ionen geltend, und zwar dadurch, dass sie zu den elektrischen Potentialen in Beziehung treten, welche in diesen Grenzflächen gelegen sind, und welche nach Grösse und Richtung grossen Variationen unterliegen. Die Folge dieser Überlagerung der gewöhnlichen sozusagen mechanischen Adsorption durch eine elektrostatische Adsorption ist, dass bei den Elektrolyten nicht mehr, wie bisher, die Regel gilt, dass der Erniedrigung der Grenzflächenspannung von Wasser gegen Luft die Adsorption an beliebige Grenzflächen ungefähr parallel geht, sondern dass Stoffe, wie die starken anorganischen Elektrolyte, wie Salzsäure, Salpetersäure oder die neutralen Alkalisalze, die die Oberflächenspannung des Wassers gegen Luft kaum beeinflussen, dennoch von festen und flüssigen Stoffen recht stark adsorbiert werden. So beobachteten Evans[4]), Hägglund[5]), Lachs und

[1]) J. Traube, Kolloidchem. Beihefte **3**, 237 (1912), Berliner Klin. Wochenschr. 1911 Nr. 10; Berczeller u. Csáki, Biochem. Zeitschr. **53**, 238 (1913).

[2]) Röntgen u. Schneider, Wiedemanns Ann. **29**, 165 (1886).

[3]) H. Morawitz, Kolloidchem. Beihefte **1**, 316 (1910).

[4]) Evans, Amer. Journ. of phys. Chem. **10**, 290 (1906).

[5]) Hägglund, Kolloidzeitschr. **7**, 21 (1910).

Michaelis[1]) u. a., dass Alkalisalze trotz der Erhöhung der Grenzflächenspannung gegen Luft, die sie bewirken, positiv von Kohle, Papier und anderem adsorbiert werden, und das gleiche konstatierte Lewis[2]) für die Grenzfläche Wasser—Kohlenwasserstofföl. Wir werden später genauer zu erörtern haben, woher die elektrostatischen Eigenschaften der Grenzflächen rühren, und wie sie sich bei der Elektrolytadsorption geltend machen (siehe S. 234 ff.). Hier sei nur noch bemerkt, dass das besondere Verhalten der Elektrolyte sich nach Lachs und Michaelis auch darin äussert, dass, wenn sie einem Adsorbens zusammen mit einem Nichtleiter zur Adsorption geboten werden, die beiden Adsorbenden nicht, wie sonst, nach Massgabe ihrer Oberflächenaktivität einander verdrängen, sondern sich gegenseitig unbeeinflusst lassen[3]); mechanische und elektrostatische Adsorption sind eben unabhängig voneinander.

Die Oberflächenaktivität der Kolloide. Ähnlich wie die kristalloiden Nichtleiter, so beeinflussen auch die Kolloide die Oberflächenspannung des Wassers in sehr verschiedenem Masse; es gibt unter ihnen sowohl oberflächenaktive wie oberflächeninaktive, und dazwischen existieren zahlreiche Übergänge. Wir werden nun im nächsten Kapitel davon zu reden haben, dass die Kolloide nach zahlreichen Eigenschaften in zwei grosse Gruppen eingeteilt werden können, in die Suspensionskolloide oder irreversiblen Kolloide und in die hydrophilen oder reversiblen Kolloide. Die letzteren sind für uns die wichtigeren, weil die meisten der in den Organismen enthaltenen Kolloide zu ihnen gehören; Suspensionskolloide sind fast alle anorganischen Kolloide. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nun u. a. auch in ihrem Einfluss auf die Grenzflächenspannung des Wassers gegen Luft. Die Lösungen von Suspensionskolloiden, wie kolloides Gold, oder Platin, Eisenhydroxyd oder Arsentrisulfid, haben dieselbe Grenzflächenspannung wie das reine Wasser. Lösungen hydrophiler Kolloide, wie Gelatine, Dextrin, Hämoglobin, Kasein, Albumosen, Peptone u. a. haben dagegen eine kleinere Spannung; die folgende Tabelle nach Quincke[4]) gibt hierfür einige Beispiele:

	γ =
Wasser	100
Lösung von Agar-Agar	95
„ „ Gummi arabicum (20%)	91
„ „ Gelatine	88
„ „ Gerbsäure (10%)	79

[1]) Lachs u. Michaelis, Kolloidzeitschr. **9**, 275 (1911).

[2]) Lewis, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 129 (1910).

[3]) Wenigstens gilt das für starke Elektrolyte; schwache Elektrolyte nehmen eventuell eine Mittelstellung zwischen diesen und den Nichtleitern ein.

[4]) Quincke, Wiedemanns Ann. **35**, 582 (1888).

Noch besser illustriert die in der Fig. 35 wiedergegebene Tabelle das Verhalten der hydrophilen Kolloide. Bei den Natriumsalzen der Fettsäuren kehrt sich nämlich, wie Krafft[1]) gezeigt hat, mit der Länge der *C*-Ketten immer mehr der Charakter der Kolloide hervor; dementsprechend fanden Donnan und Potts[2]), dass die Oberflächenspannung der wässerigen Lösungen der fettsauren Salze gegen Kohlenwasserstofföl, bei der gleichen molekularen Konzentration verglichen, vom Acetat angefangen mehr und mehr sinkt, besonders auffallend vom Kaprylat ab.

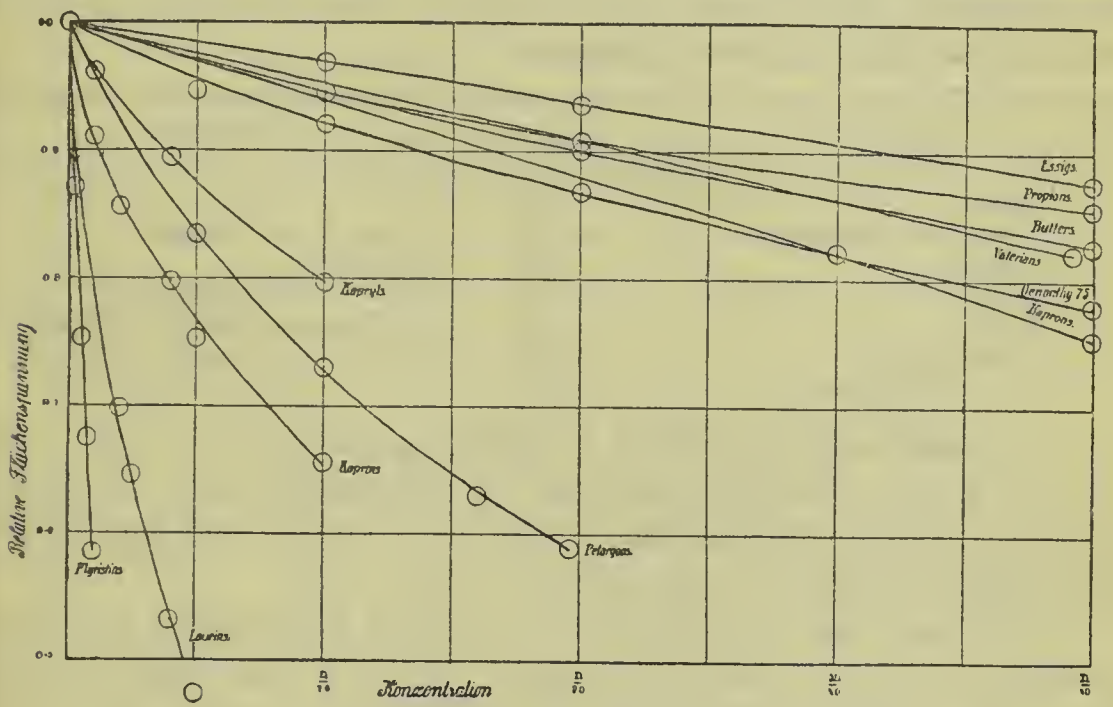


Fig. 35.

Bei den Lösungen der hydrophilen Kolloide sind allerdings die Oberflächenspannungen sehr variabel, und zwar deshalb, weil, wie wir sehen werden (siehe Kap. 7), der Zustand der hydrophilen Kolloide sich unter allen möglichen Bedingungen mehr oder weniger dem der Suspensionskolloide annähern kann. Daher existieren in der Literatur ebensowohl Angaben dahin, dass z. B. die Eiweisskörper die Oberflächenspannung des Wassers gar nicht beeinflussen, wie auch Angaben über vorhandene und relativ grosse Oberflächenaktivität. Das Eiweiss kann man z. B. durch Zusatz gewisser kleiner Quantitäten von Säure oder Lauge mehr dem Zustand der echt gelösten Kristalloide annähern und sie damit oberflächenaktiv machen, durch andere Quantitäten sie dagegen den

[1]) Krafft, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **29**, 1328 (1896).
[2]) Donnan u. Potts, Kolloidzeitschr. **7**, 208 (1910).

eigentlichen Suspensionen ähnlicher und damit inaktiver machen [Bottazzi[1]), Buglia[2])]. Auch fortgesetzte Dialyse oder Reinigung durch Umfällen und Wiederauflösen kann den Suspensionscharakter vermehren und entsprechend die Oberflächenaktivität vermindern. Ähnliches gilt für Glykogen, Stärke, Lecithin, Seifen, Farbstoffe u. a.[3]). Die physiologischen Lösungen enthalten Eiweiss mehr oder weniger als hydrophiles Kolloid; jedenfalls ist ihre Oberflächenspannung geringer als die des Wassers, und das liegt sicherlich in den meisten Fällen an ihrem Eiweissgehalt. Die folgende Tabelle enthält einige Mittelwerte für γ in mg/mm für physiologische Lösungen:

Flüssigkeit	mg / mm	Beobachter
Wasser	7·3	
Serum von Säugern	ca. 6·0	*Fano* u. *M. Mayer*[4])
Lymphe	6·5	*Bottazzi*[5])
Milch	5·0	*Burri* u. *Nussbaumer*[6])
Galle	4·8	*J. Traube, Billard* u. *Dieulafé*[7])
Harn normal	ca. 6·6	*Frenkel* u. *Cluzet, Donnan*[8])
„ bei Ikterus	5·5	

Die bemerkenswert geringe Grenzflächenspannung der Galle rührt von der grossen Oberflächenaktivität der gallensauren Salze her; daher zeichnet sich auch der ikterische Harn vor normalen und den meisten pathologischen Harnen durch geringe γ-Werte aus.

Prüft man die Anwendbarkeit der früher genannten Adsorptionsisotherme an den kolloiden Lösungen, so findet man, dass sie mehr oder weniger versagt. Dies hängt wohl wesentlich mit einem sehr eigenartigen, biologisch in mehrfacher Beziehung interessanten Prozess zusammen. Die Kolloidteilchen, welche sich adsorptiv an der an Luft oder auch ans Vakuum angrenzenden Oberfläche ihrer Lösungen angesammelt haben, schliessen sich nämlich allmählich in messbarer, kürzerer oder längerer Zeit zu festen Häutchen aneinander, so dass die Oberflächen-

[1]) Bottazzi, Arch. di Fisiol. **7**, 593 (1909); Bottazzi, u. Victorow, Rendiconti R. Accad. dei Lincei (5) **19**, 659 (1910).

[2]) Buglia, Biochem. Zeitschr. **11**, 311 (1908).

[3]) J. Traube, Pflügers Arch. **123**, 418 (1908); Kolloidchem. Beihefte **3**, 237 (1912); Berczeller, Biochem. Zeitschr. **53**, 232 (1913).

[4]) Fano u. M. Mayer, Arch. di Fisiol. **4**, 165 (1907).

[5]) Bottazzi in C. Neuberg „Der Harn usw." 1911 S. 1724ff.

[6]) Burri u. Nussbaumer, Biochem. Zeitschr. **22**, 90 (1909).

[7]) J. Traube, Pflügers Arch. **105**, 559 (1904); Billard u. Dieulafé, Compt. rend. Soc. de Biol. **54**, 325 (1902).

[8]) Frenkel u. Cluzet, Journ. de physiol. et pathol. génér. **3**, 99 (1901); Donnan, British Medic. Journ. 1905, 1636.

teile mehr oder weniger unverschieblich, manchmal auch elastisch verschieblich werden[1]). Am sinnenfälligsten macht sich diese Verfestigung bei Eiweisslösungen geltend, wenn man sie durch Schütteln zum Schäumen bringt; alsdann scheidet sich nämlich das Eiweiss in Fäden und Membranen ab, die beim ruhigen Stehen nicht wieder in Lösung gehen (Ramsden). Auch bei Enzymen scheint sich etwas derartiges abzuspielen; jedenfalls werden Enzymlösungen beim Schütteln durch Hineingehen des Enzyms in den Schaum stark inaktiviert[2]), und diese Inaktivierung ist teilweise irreversibel. Wie die Häutchenbildung zustande kommt, ist bis jetzt noch nicht klar; da sie nur bei hydrophilen Kolloiden beobachtet wird, so mag die hohe Viskosität, welche die in der Oberfläche konzentrierten Lösungen besitzen, die geringe Verschieblichkeit und relativ grosse Resistenz erklärlich machen; dazu kommt vielleicht hinzu, dass manche der in Frage kommenden Kolloide bei höheren Konzentrationen ihrer Lösungen Gallerten bilden. Metcalf (loc. cit.) leitet die Verfestigung aus einem Satz von Gibbs her, dass, wenn durch Reaktion in einer Lösung ein Stoff entstehen kann, welcher die Oberflächenspannung der Lösung herabsetzt, der Eintritt der Reaktion in der Oberfläche begünstigt ist; er stellt sich vor, dass in den kolloiden Lösungen die Tendenz zur Bildung eines unlöslichen Umwandlungsproduktes vorhanden ist, und dass die Oberflächenkonzentrierung nun diese Umwandlung auslöst. Von Wichtigkeit für spätere Erörterungen ist es, dass die Häutchenbildung aus Eiweiss von Ramsden auch an der Grenze von nicht mischbaren Flüssigkeiten beobachtet worden ist; so umgeben sich Tropfen von Chloroform, Äther, Schwefelkohlenstoff u. a. in einer Eiweisslösung mit einer Membran aus Eiweiss[3]).

Die Bildung der Oberflächenhäutchen erklärt auch andere Ano-

---

[1]) Siehe hierzu hauptsächlich: Ramsden, Arch. f. Physiol. 1894, 517 und Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 343 (1904); Metcalf, ebenda **52**, 1 (1905); Schütt, Ann. d. Physik (4) **13**, 712 (1904); Rohde, ebenda (4) **19**, 935 (1906); Shorter, Philos. Magaz. (6) **17**, 560 (1709). Ferner Zangger, Ergeb. der Physiol. **7**, 99 (1908). Siehe auch Kap. 7.

[2]) Siehe S. u. S. Schmidt-Nielsen loc. cit., ferner Abderhalden und Guggenheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **54**, 331 (1908); Shaklee u. Meltzer, Americ. Journ. of Physiol. **25**, 81 (1909); Harlow u. Stiles, Journ. Biol. Chemistry **6** (1909).

[3]) Siehe auch Winkelblech, Zeitschr. f. angew. Chemie **19**, 1953 (1906); ferner die S. 204 erwähnten Versuche von Lewis.

Anm. bei der Korrektur: Inwiefern die Adsorption von Kolloiden mit der Ansammlung von Pulvern an der Grenzfläche von zwei Flüssigkeiten oder an der Grenzfläche einer Flüssigkeit und eines festen Körpers verglichen werden kann, siehe: F. B. Hofmann, Zeitschr. f. Biol. **63**, 386 (1914).

malien in der Adsorption mehr oder weniger gut. So ist festgestellt[1]), dass, wenn man die Oberflächenspannung von Eiweisslösungen mit der Steighöhenmethode messen will, der Meniskus sich fast an beliebige Stellen der Kapillare einstellen lässt —, ein Ausdruck der oberflächlichen Zähigkeit und Klebrigkeit. Darum empfahlen auch Fano und Mayer die früher (S. 200) genannte Modifikation der Steighöhenmethode. Ferner verläuft die Adsorption von Eiweisskörpern und von Enzymen an verschiedenen Oberflächen, wie Kohle oder Kaolin, nach zahlreichen Untersuchungen[2]) mehr oder weniger irreversibel. W. Biltz (l. c.) zeigte, dass die Adsorption häufig nicht der Gleichung der Adsorptionsisotherme folgt[3]), und Michaelis und Rona verwiesen (l. c.) darauf, dass Eiweiss und echt gelöste oberflächenaktive Nichtleiter einander nicht aus der Oberfläche verdrängen. Enzyme scheinen sich hingegen nach den Untersuchungen von Hedin (l. c.), Schmidt-Nielsen (l. c.) und Jahnson-Blohm[4]) in dieser Hinsicht häufig normal zu verhalten. Endlich fanden Michaelis und Rona und Schmidt-Nielsen, dass die Menge Kolloid, welche von einer gegebenen Menge Adsorbens aufgenommen wird, nicht, wie sonst, je nach der Konzentration in der Lösung variabel, sondern, unabhängig von der Konzentration, konstant ist[5]). Manche dieser Besonderheiten der Adsorption hängen übrigens wohl damit zusammen, dass bei den Kolloiden, wie bei den Elektrolyten, neben der mechanischen noch die elektrostatische Adsorption mit in Betracht kommt. Dies wird sich aus den späteren Erörterungen der elektrischen Eigenschaften der Kolloide ergeben.

Anomale Adsorption. Wenn wir als normale Adsorption eine solche bezeichnen, bei der sich die Konzentrations-Adsorptionskurve durch die S. 206 genannte Gleichung ausdrücken lässt, so sind wir schon auf eine ganze Anzahl von Fällen „anomaler Adsorption" gestossen: die ganze Gruppe der starken Elektrolyte wird irregulär adsorbiert und zwar deshalb, weil die elektrischen Beziehungen zwischen Adsorbens

---

[1]) Michaelis, Dynamik der Oberflächen S. 29.

[2]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **15**, 196 (1908); W. Biltz, ebenda **23**, 27 (1909); auch Landsteiner u. Uhlirz, Zentralbl. f. Bakt. **40**, 265 (1905); Dauwe, Hofmeisters Beitr. **6**, 426 (1905); Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **50**, 497 (1907); **60**, 364 (1909); Ergebn. d. Physiol. **9**, 433 (1910); Michaelis, Biochem. Zeitschr. **10**, 283 (1908); **12**, 26 (1908); Schmidt-Nielsen, Zeitschr. f. physiol. Chemie **60**, 426 (1909); **68**, 317 (1910).

[3]) Siehe jedoch Arrhenius, Ergebn. d. Physiol. **7**, 515 (1908) über die Versuche von Landsteiner u. Uhlirz.

[4]) Jahnson-Blohm, Zeitschr. f. physiol. Chemie **82**, 178 (1913).

[5]) Siehe auch S. 209.

und Adsorbendum hier mehr in den Vordergrund treten; ferner verhalten sich die Kolloide abweichend, zum Teil aus den gleichen Gründen wie die Elektrolyte, zum Teil weil mit der Adsorption chemische oder physikochemische Zustandsänderungen der Kolloide in der Oberfläche verquickt sind. Sodann fanden wir früher (S. 208), dass auch, sobald die Oberflächen „gesättigt" sind, der Verlauf der Adsorption anomal wird. Hier sei nun noch auf einige weitere Momente für eine anomale Adsorption verwiesen. So kommt es vor[1]), dass, wenn das Salz einer schwachen Base, z. B. einer Farbbase, etwas hydrolysiert, allein die freie Base wegadsorbiert wird; das Hydrolysegleichgewicht (siehe S. 127) ist damit gestört, und die Hydrolyse kann weiter fortschreiten und demzufolge auch die Adsorption. Die Adsorption der Base aus der Lösung ihres Salzes fällt aber notwendig geringer aus, als wenn allein die freie Base in ihrer Lösung vorhanden wäre. Denn indem aus der Lösung ihres Salzes die Base wegadsorbiert wird, wird die Lösung fortschreitend saurer, und dadurch wird die Hydrolyse mehr und mehr gehemmt. Daraus folgt, dass in diesen und ähnlichen Fällen die Adsorption nicht bloss von der Grösse der Oberflächenaktivität, sondern auch noch von der Grösse der Affinitätskonstanten abhängt. — In anderen Fällen stellt sich das Adsorptionsgleichgewicht nicht, wie sonst, rasch ein, sondern nach der ersten starken Adsorption sinkt die Konzentration in der Lösung langsam noch weiter. Dies beruht bisweilen auf einer Zersetzung des adsorbierten Stoffes durch das Adsorbens, indem z. B. adsorbierte Schwermetallsalze durch die adsorbierende Kohle reduziert werden[2]). Bisweilen liegt es aber auch an einem allmählichen Hineindiffundieren von der Oberfläche ins Adsorbens hinein, also wenn dieses ein fester Stoff ist, an der Bildung einer sogenannten „festen" Lösung durch „Absorption" (siehe S. 224)[3]). Nach Marc[4]) ist sogar die Ansicht zu begründen, dass mehr oder weniger deutlich jede Adsorption an einen festen Stoff die Bildung einer festen Lösung zur Voraussetzung hat, und auch J. Traube[5]) konstatiert bei der Untersuchung der Prinzipien für die Verteilung eines Stoffes zwischen Wasser und einem zweiten damit nicht misch-

[1]) W. Biltz u. Steiner, Kolloidzeitschr. 7, 113 (1910); Freundlich und Losev, Zeitschr. f. physik. Chemie 59, 284 (1907).

[2]) H. Morawitz, Kolloidchem. Beihefte 1, 306 (1910). Auch Freundlich, Zeitschr. f. physikal. Chemie 57, 385 (1907).

[3]) Davis, Journ. of chem. Soc. 9, 1666 (1907); Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie 73, 397 (1910); Titoff, ebenda 74, 641 (1910).

[4]) Marc, Zeitschr. f. physik. Chemie 81, 641 (1913).

[5]) J. Traube, Pflügers Arch. 153, 276 (1913).

baren Lösungsmittel, dass zwischen der Fähigkeit der Stoffe, die Oberflächenspannung des Wassers zu erniedrigen, also sich in der Oberfläche des Wassers anzusammeln, und ihrer Fähigkeit, sich in dem zweiten Lösungsmittel, das als Adsorbens fungiert, zu lösen, häufig ein Parallelismus existiert.

All dies gab öfter Anlass, an der Berechtigung der Adsorptionsauffassung, d. h. der Annahme, dass es sich bei der Aufnahme sehr zahlreicher gasförmiger oder gelöster Stoffe durch fein zerteilte feste Körper oder Flüssigkeiten um blosse Oberflächenkonzentrierung handele, zu zweifeln. Teils sind chemische Vorstellungen bevorzugt worden, teils eine andere physikalische Auffassung, eben die Annahme der Bildung von festen Lösungen. Da diese Theorien in der Diskussion mancher biologischer Frage eine wichtige Rolle spielen, so sollen sie kurz erörtert werden.

Abgrenzung der Adsorptionen gegen die chemischen Reaktionen. Wenn wir eine der typischen Adsorptionsreaktionen unbefangen betrachten, so liegt es ja in der Tat am nächsten, sie zunächst als chemische Reaktion zwischen einem festen Stoff und einem gasförmigen oder gelösten Stoff anzusehen, wie deren viele bekannt sind. Wenn aber trotzdem die physikalische Auffassung bevorzugt wird, so werden wir uns fragen müssen, worin sich eine echte chemische Reaktion von einer Adsorptionsreaktion unterscheidet. Wir wollen zuerst ein bestimmtes Beispiel einer mit einer Adsorption gut vergleichbaren chemischen Reaktion herausgreifen, nämlich die Reaktion gasförmiger Kohlensäure mit festem Kalziumoxyd, und ihren quantitativen Verlauf beobachten[1]). In Gegenwart von CO_2 geht CaO je nach der Menge des anwesenden CO_2 mehr oder weniger in $CaCO_3$ über, man erhält also bestimmte Systeme, in denen CaO und $CaCO_3$ eine feste, CO_2 eine gasförmige Phase bilden. Die Reaktion ist umkehrbar, es muss also ein Gleichgewicht:

$$k\,[CaCO_3] = [CaO]\cdot[CO_2]$$

bestehen; in diesem sind $[CaCO_3]$ und $[CaO]$ zwar nicht nachweisbare, ausserordentlich geringfügige, aber zur Erklärung der Gleichgewichtserscheinungen doch notwendig anzunehmende Konzentrationen von sublimiertem, gasförmigem Kalziumkarbonat und Kalziumoxyd (siehe dazu S. 106 und 166). Da diese sublimierten Teile wiederum mit ihren festen Phasen im Gleichgewicht sind, so ist ihre aktive Masse konstant zu setzen, die Gleichung geht also über in

$$K_1 = [CO_2];$$

d. h. wie viel Kohlensäure man auch in das System hineinbringen

[1]) Le Chatelier, Compt. rend. de l'Acad. **102**, 1243 (1886).

mag, stets wird von dem noch freien CaO so lange CO_2 aufgenommen, bis dessen Spannung auf den Wert $[CO_2] = K_1$ gesunken ist, und das geht so fort, bis das letzte CaO in $CaCO_3$ verwandelt ist; von da ab steigt die CO_2-Spannung mit der Menge, die zugeführt wird.

Der Reaktionsverlauf ist also trotz aller äusserlicher Ähnlichkeit ein vollkommen anderer, als wenn es sich um die Adsorption eines Gases an ein Pulver handeln würde. Denn bei der Adsorption gehören innerhalb des ganzen Reaktionsbereichs zu wachsenden Mengen adsorbierten Stoffes wachsende Konzentrationen des nicht adsorbierten Anteils des Stoffes, während hier eine Zeitlang zu wachsenden Mengen aufgenommenen Stoffes die gleiche Konzentration des nicht aufgenommenen, im späteren Verlauf der Reaktion aber umgekehrt zur gleichen Menge aufgenommenen Stoffes wachsende Konzentrationen des nicht aufgenommenen Stoffes gehören[1]). Die betrachtete Reaktion ist also nicht mit den Adsorptionen zu vergleichen.

Eine chemische Theorie der Adsorption kann aber auch noch in anderer Form versucht werden. In der Adsorptionsgleichung $\frac{x}{m} = \alpha c^{\frac{1}{n}}$ ist $\frac{x}{m}$ ein Mass für die Konzentration des adsorbierten Stoffes in der Oberfläche; setzen wir daher $\frac{x}{m} = C$, und führen wir ausserdem für $\frac{1}{n}$ die Bezeichnung m, für $\alpha\ k$ ein, so geht die Gleichung über in:

$$C = kc^m;$$

das ist die uns geläufige Gleichung des Massenwirkungsgesetzes. Sie besagt, dass sich ein Gleichgewicht eingestellt hat durch eine reversible Reaktion, bei der m Moleküle des schliesslich in der Konzentration c vorhandenen Stoffes I reagierten, um ein Molekül des in der Endkonzentration C vorhandenen Stoffes II zu bilden. Für unseren Fall besagt die Gleichung noch (siehe S. 149), dass Stoff I mit der in grossem Überschuss vorhandenen Substanz des Adsorbens in dessen Oberfläche unter Bildung des Stoffes II reagierte.

Gerade diese formale Ähnlichkeit der Adsorptionsisotherme mit der Reaktionsisotherme ist für die chemische Auffassung der Adsorption verführerisch. Indessen stellen sich auch hier grosse Schwierigkeiten in den Weg. Wir sahen, dass $\frac{1}{n} = m$ im allgemeinen bei den Adsorp-

[1]) Eine ganz ähnlich verlaufende Reaktion im flüssigen System ist die zwischen Diphenylamin und Pikrinsäure unter Bildung des schwerlöslichen Pikrates: siehe Appleyard u. Walker, Journ. of chem. Soc. 69, 1334 (1896), cit. nach Freundlich, Kolloidzeitschr. 3, 213 (1908).

tionen zwischen 0.1 und 0·7 schwankt (S. 213). Bei der Adsorption von Neufuchsin an Kohle ist z. B. nach Freundlich und Losev $\frac{1}{n}$ ungefähr gleich $0{\cdot}2 = {}^1/_5$; das würde bedeuten: $^1/_5$ Molekül Neufuchsin reagiert mit der Kohle unter Bildung von 1 Molekül der Verbindung, bzw. 1 Molekül Neufuchsin muss in 5 Teile dissoziieren, um zu reagieren. Für eine derartige Aufspaltung gibt jedoch die chemische Konstitution des Neufuchsins nicht den geringsten Anhaltspunkt. Und so in zahlreichen anderen Fällen[1])! Ebenso wenig verträgt es sich mit chemischen Begriffen, wenn nach Freundlich[2]) so verschiedene Stoffe, wie Brom, Benzoesäure, Phenol und Anilin von Kohle fast gleich adsorbiert werden, d. h. wenn für alle vier Fälle die Konstanten der Adsorptionsisotherme α und $\frac{1}{n}$ fast übereinstimmen. So plausibel also im ersten Moment eine chemische Theorie der Adsorption klingen mag, so lässt sie sich doch bei genauerer Erörterung nicht durchführen.

Adsorption und Absorption. Ganz ähnliches gilt für die Auffassung der Adsorption als Absorption oder Bildung einer festen Lösung. Wenn wir zwecks kritischer Vergleichung notorischer Absorptionen mit Adsorptionen von der üblichen Formulierung der Adsorption ausgehen, so würde die Formulierung einer Absorption im einfachsten Falle lauten können:

$$\frac{x}{m}\,(=C) = kc,$$

d. h. die im festen Stoff gelöste Menge *(C)* ist proportional der Konzentration des nicht fest gelösten *(c)*. Genau so ist das bekannte Henry-Daltonsche Absorptionsgesetz formuliert, welches für die Absorption von Gasen durch Flüssigkeiten aufgestellt ist. Aber diese einfachste Formulierung entspricht den Adsorptionsreaktionen offenbar nicht. Es ist jedoch für die Absorption in flüssiger oder fester Lösung dann eine andere Formulierung erforderlich, wenn der zu absorbierende Stoff bei der Absorption in dem Lösungsmittel in einen anderen Molekularzustand übergeht. Wir wollen dies am Beispiel des Wasserstoffs erörtern, welcher im Palladium fest gelöst ist.

Dass überhaupt solch eine Lösung des Wasserstoffs in dem festen Metall in Frage kommt, dafür spricht erstens, dass gleiche Gewichtsmengen von Palladiumblech, Palladiumschwamm und Palladiummohr gleiche Mengen Wasserstoff aufnehmen. Das kann mit der Annahme

[1]) Siehe hierzu W. Ostwald, Lehrbuch der allg. Chemie 2, III², 276 (1906).
[2]) Freundlich loc. cit.

einer Oberflächenadsorption des Gases nicht gut erklärt werden; denn sonst müssten die festgehaltenen Gasmengen bei der grossen Verschiedenheit der Oberflächenentwicklung an den drei Objekten verschieden sein[1]). Verfolgt man nun die Abhängigkeit der Gasaufnahme vom Druck, so findet man, dass nicht, wie gewöhnlich bei der Absorption von Gasen in einer Flüssigkeit, das Henrysche Gesetz in der eben gegebenen einfachen Form gilt, sondern man findet, dass die absorbierte Menge proportional der Wurzel aus dem Druck wächst[2]), was sich so deuten lässt, dass nicht die Wasserstoffmoleküle vom Palladium gelöst werden, sondern Wasserstoffatome. Man kann nämlich annehmen, dass Wasserstoffgas in äusserst geringfügigem Grade dissoziiert nach der Gleichung:

$$H_2 = H + H;$$

dann muss ein Gleichgewicht bestehen:

$$k = \frac{[H]^2}{[H_2]} \text{ oder } k_1 \sqrt{[H_2]} = [H],$$

d. h. die Konzentration der Wasserstoffatome ist proportional der Wurzel aus der Konzentration der Wasserstoffmoleküle, bzw. da diese ganz und gar an Zahl vorherrschen, proportional der Wurzel aus dem Gesamtdruck des Wasserstoffs. Wenn nun das Palladium nicht Wasserstoffmoleküle absorbiert, sondern Wasserstoffatome, so wird offenbar die absorbierte Menge nicht proportional dem Gasdruck, sondern proportional der Wurzel aus dem Druck ansteigen müssen, so wie es im Experiment festgestellt wurde. Ähnlich wie Palladium verhält sich vielleicht Platin, da hier die Diffusionsgeschwindigkeit von Richardson, Nicol und Parnell[3]) proportional der Wurzel aus dem Gasdruck gefunden wurde. — Man kann also hiernach für die Aufnahme des Wasserstoffs durch das Palladium schreiben:

$$\frac{x}{m} = C = k \sqrt{c} = kc^{1/2}.$$

Diese Gleichung kann aber in der Tat ebenso gut auch einen Adsorptionsvorgang mit dem Exponenten $\frac{1}{n} = 1/2$ ausdrücken. Wir werden jedoch bei dem Versuch, diese Deutung auch auf andere entsprechende Vorgänge zu übertragen, bald in Verlegenheit geraten, sobald beispiels-

[1]) Mond, Ramsay u. Shields, Procced. of the Roy. Soc. 62, 290 (1898).

[2]) Hoitsema, Zeitschr. f. physik. Chem. 17, 1 (1895). Ferner Hemptinne, ebenda 27, 429 (1898).

[3]) Richardson, Nicol u. Parnell, Philosoph. Magaz. (6) 8, 1 (1904).

weise als Exponenten Werte wie $^1/_5$ oder $^1/_6$ vorkommen. Denn so einleuchtend die Annahme der Aufspaltung von H_2 in zwei Bruchstücke H sein mag, so wenig kann man einsehen, wie sich etwa das Jodmolekül bei der Verteilung von Jod auf Stärke in 6 Teile spalten soll, entsprechend der von Küster[1]) für diesen Vorgang aufgestellten Gleichung: $C = kc^{1/6}$. Es mag sein, dass bei vielen Adsorptionsvorgängen die Bildung fester Lösungen mitspielt — wir sahen ja auch, dass verschiedenes dafür spricht — aber allgemein lässt sich die Adsorption sicherlich nicht als feste Lösung auffassen.

Wir wollen nun von den bis hierher gewonnenen Erfahrungen über die Adsorption zunächst einige Nutzanwendungen auf biologische Vorgänge machen. Man darf wohl voraussetzen, dass gerade bei diesen die Adsorption eine grosse Rolle spielen muss. Denn nicht bloss die Aufteilung der lebendigen Masse in die mikroskopisch kleinen Zellen, sondern dazu noch eine strukturelle Gliederung im Innern der Zellen bedeuten ja eine enorme Oberflächenentfaltung, und an allen diesen Oberflächen können sich gelöste Stoffe anreichern, damit in die Wirkungssphäre anderer gelangen, so dass Reaktionsmöglichkeiten erschlossen werden, welche ohne die Oberflächen nicht oder kaum vorhanden sind[2]).

Adsorption an Zellen. Am nächsten liegt es, zum Zwecke einer ersten Orientierung, freie, nicht zu Geweben verbundene Zellen zu suspendieren und diese Zellsuspensionen gerade so, wie eine Suspension von Kohle, Kaolin oder dergleichen, auf ihre adsorptiven Fähigkeiten hin zu prüfen. Diesen Weg haben H. Morawitz[3]) und R. O. Herzog und Betzel[4]) eingeschlagen. H. Morawitz verwendete als Adsorbens aus Kochsalzlösung auszentrifugierte Blutkörperchen und untersuchte ihr Aufnahmevermögen für Sublimat, Herzog und Betzel suspendierten Hefe in Lösungen von Chloroform, Silbernitrat und Formaldehyd. Die drei Autoren liessen sich zur Auswahl dieser Stoffe durch ihre spezielle Fragestellung nach dem Zusammenhang von Adsorption und Giftigkeit bestimmen; ob die Auswahl auch für den Zweck des ersten prinzipiellen Nachweises von Adsorptionsvorgängen an Zelloberflächen gerade sehr glücklich ist, kann bezweifelt werden, eben weil die ausgewählten Stoffe giftig und dazu aus sehr verschiedenen Gründen giftig sind. Auf alle Fälle fand jedoch Morawitz, dass das Sublimat, und

[1]) F. W. Küster, Liebigs Annalen 283, 360 (1895).

[2]) Siehe dazu Freundlich, Kolloidzeitschr. 2, 65 (1907).

[3]) H. Morawitz, Kolloidzeitschr. 6, 259 (1910).

[4]) R. O. Herzog u. Betzel, Zeitschr. f. physiol. Chemie 67, 309 (1910); 74, 221 (1911).

Herzog und Betzel, dass Chloroform und Silbernitrat sich in solchen Verhältnissen auf Adsorbens und Wasser verteilen, dass die Verteilung in ausreichender Weise durch die Adsorptionsgleichung definiert wird. Dagegen nimmt ein und dasselbe Quantum Hefe aus Lösungen von sehr wechselnder Konzentration stets die gleiche Menge Formaldehyd auf, wie es viel mehr einer irreversiblen chemischen Reaktion als einem Adsorptionsvorgang entspricht[1]).

Auch zwischen Lösung und lebendem Gewebe scheinen sich gelöste Stoffe nach Massgabe der Adsorptionsgleichung verteilen zu können. W. Straub[2]) untersuchte, von pharmakodynamischen Fragen ausgehend, bei Aplysia die Verteilung des Veratrins auf Herzmuskel und flüssigen Herzinhalt; es zeigte sich, dass sich reversible Gleichgewichte einstellen, dass zu kleinen Gehalten der Herzflüssigkeit grosse Gehalte des Herzmuskels gehören, und dass die Einstellung der Gleichgewichte rasch erfolgt. Das sind alles Kennzeichen der Adsorption, und Freundlich[3]) konnte denn auch feststellen, dass die Adsorptionsisotherme mit dem Exponenten 0·4 die statthabende Verteilung beschreibt.

Adsorption und Geschwindigkeit der Giftwirkung. Manche Forscher haben auch, zunächst ganz ohne das Leitmotiv irgend einer Hypothese, die Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Giftwirkung einer Lösung von ihrer Konzentration untersucht und sind dann zu Ergebnissen gekommen, die erst nachträglich den Gedanken an eine Beteiligung von Adsorptionsprozessen nahelegten. Von Wolfgang Ostwald[4]) ist zuerst für einen bestimmten Fall, welcher nachher genauer besprochen werden wird, die Giftigkeit durch die Gleichung ausgedrückt worden:

$$\frac{1}{t} = kc^p;$$

darin ist t die Lebensdauer, welche durch das Gift je nach dessen Konzentration c verschieden stark verkürzt wird, k und p sind Konstanten. Man kann nun annehmen, dass zur Vergiftung zunächst eine Adsorption des Giftes an die Oberflächen des Organismus nötig ist, die Oberflächenkonzentration betrage dann, nach der früher (S. 206) gebrauchten Ausdrucksweise $\frac{x}{m}$; man kann weiter annehmen, dass die Geschwindigkeit der Vergiftung v proportional $\frac{x}{m}$ ist, endlich ist die

[1]) Für eine chemische Reaktion spricht auch die beträchtliche positive Wärmetönung der Formaldehydbindung. Siehe Meyerhof, Pflügers Arch. **146**, 180 (1912).

[2]) W. Straub, Archiv. di fisiol. **1**, 65 (1904).

[3]) Freundlich, Kolloidzeitschr. **2**, 65 (1907).

[4]) Wo. Ostwald, Pflügers Arch. **120**, 19 (1907).

Lebensdauer t offenbar umgekehrt proportional v. Man kann also in der genannten Gleichung auch den Ausdruck einer Adsorption des Giftes erblicken, welche der Gleichung:

$$\frac{x}{m} = Kc^p$$

folgt.

Die Brauchbarkeit der Gleichung $\frac{1}{t} = kc^p$ soll nun zunächst an einem von O. Gros[1]) veröffentlichten Beispiel gezeigt werden. Blutkörperchen werden durch Laugen in schwacher Konzentration, z. B. durch Lösungen von Ammoniak, zerstört. Man kann den Zeitpunkt, an dem die Hämolyse vollständig geworden ist, ziemlich gut durch fortgesetzte Durchsichtigkeitsprüfungen am Eintritt der maximalen Durchsichtigkeit erkennen. Bezeichnet man nun die Zeit, welche von der Vermischung einer Blutkörperchensuspension mit verschiedenen Mengen Ammoniak bis zum Moment der kompleten Hämolyse verstreicht, mit t, so ergibt sich, dass:

$$tc^p = K$$

ist. Gros gibt folgendes Beispiel:

c	t	$K \cdot 10^{-2}$	c	t	$K \cdot 10^{-2}$
189	96	39·7	21	430	37·3
162	108	41·9	18	495	38·5
135	136	44.3	15	565	38·8
108	157	43·5	12	660	38·5
91	193	47·5	9	780	37·1
63	220	41·7	7	960	38·2
54	250	42·5	6	1140	40·7
45	270	40·3	5	1290	40·4
36	305	38·8	4	1650	44·1
27	360	37·4	3	2130	46·5

Die graphische Darstellung liefert nebenstehende zugehörige Kurve (Fig. 36).

Daraus ergibt sich für den Adsorptionsexponenten der Wert $p = 0{\cdot}71$. Die Gleichung schliesst sich offenbar dem Vorgang recht gut an. Ähnliches gilt für die Hämolyse mit Natriumkarbonat und mit Natronlauge.

Ferner haben Krönig und Paul[2]) schon vor längerer Zeit die Desinfektionskraft verschiedener Lösungen bestimmt, indem sie untersuchten, mit welcher Geschwindigkeit die Zahl der keimfähigen Sporen

[1]) O. Gros, Biochem. Zeitschr. 29, 350 (1910); ferner Stadler u. Kleemann ebenda 36, 301 u. 321 (1911).

[2]) Krönig u. Paul, Zeitschr. f. Hygiene 25, 1 (1897).

von Bakterien beim Aufenthalt in den Lösungen verschiedener Antiseptika, auch in den Lösungen verschiedener Konzentration der Antiseptika abnimmt. Die Daten von Krönig und Paul, soweit sie sich auf

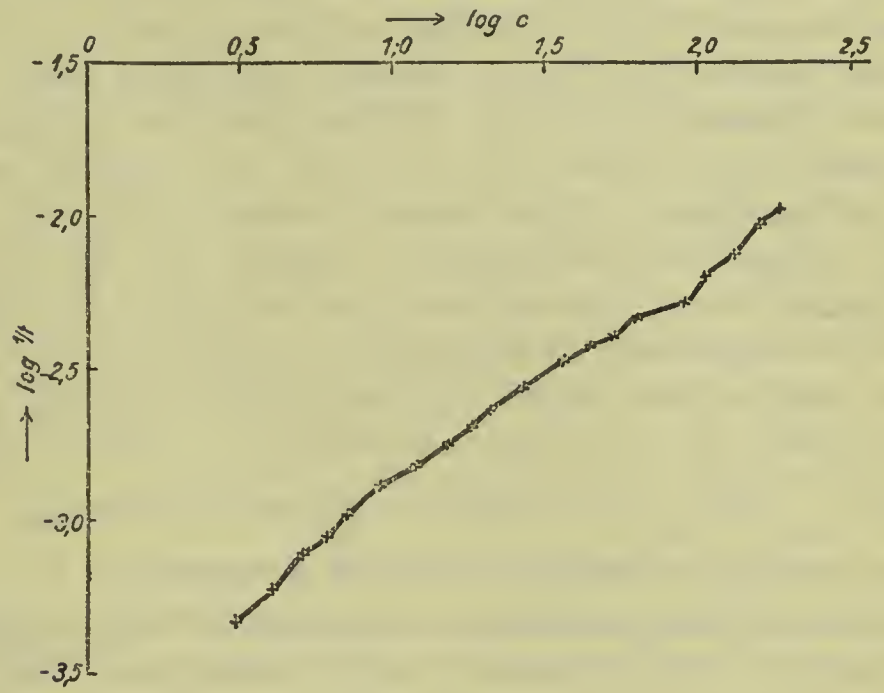


Fig. 36.

verschieden starke Sublimatlösungen beziehen, sind nachträglich von Ikeda, H. Morawitz[1]) und Freundlich[2]) rechnerisch verarbeitet worden, und auch hier hat sich die Gleichung $\frac{1}{t} = kc^p$ ergeben, in der $p = 0{\cdot}763$ zu setzen ist[3]). Morawitz und Freundlich haben dann die Gleichung als Kennzeichen einer Adsorption ausgedeutet.

Sodann fand Wolfgang Ostwald, wie ja schon gesagt wurde, dieselbe Gleichung, und zwar bei der Einwirkung verschieden konzentrierten Meerwassers auf einen kleinen Süsswasserkrebs, Gammarus pulex. Die Lebensdauer t wurde in den Versuchen nach dem Aufhören der Beinbewegungen bemessen. Die ursprüngliche Darstellung der Ergebnisse durch die Gleichung $\frac{1}{t} = kc^p$ wurde später von Wo. Ostwald und Dernoscheck verlassen[4]) und dafür die Gleichung $\frac{1}{t} = k(c - n)^p$

[1]) H. Morawitz, Kolloidchem. Beihefte 1, 301 (1910).

[2]) Freundlich, Anm. S. 317 der Arbeit von Morawitz.

[3]) Siehe hierzu aber auch: Paul, Birstein u. Reuss, Biochem. Zeitschr. 29, 202 (1910).

[4]) Wo. Ostwald u. Dernoscheck, Kolloidzeitschr. 6, 297 (1910); Dernoscheck, Pflügers Arch. 143, 303 (1911).

eingeführt, weil sie die Ergebnisse noch besser wiedergibt. Diese Gleichung wird von Ostwald folgendermassen theoretisch begründet: Angenommen die Salze des Meerwassers sind das Gift, welches adsorbiert wird, so ist zu bedenken, dass schon vor der Übertragung der Tiere aus dem Süsswasser in das mehr oder weniger konzentrierte Meerwasser adsorbierte Salze in den Tieren enthalten sind; denn sowohl das gewöhnliche Süsswasser, als auch die Säfte aller Tiere enthalten Salze; diese Quanten Salz repräsentieren aber kein Gift, vielmehr charakterisieren und garantieren sie das normale Verhalten. Die Konzentration an Salz, welche der physiologischen Adsorption bei den Tieren entspricht, betrage nun n; Salzvergiftung tritt dann ein, wenn durch Übertragen in Meerwasser von der Konzentration c die adsorbierte Salzmenge gesteigert wird, und zwar richtet sich der Grad der Vergiftung nach dem Überschuss über n, d. h. nach dem Wert $c - n$. Die so gewonnene Gleichung $\frac{1}{t} = k(c-n)^p$ enthält also die drei Konstanten k, n und p. Alle drei sind rein rechnerisch gefundene Konstanten.

Die aus der Adsorptionsisotherme herzuleitende Vergiftungsgleichung ist demnach für die Darstellung recht verschiedener Vorgänge zu brauchen[1]). Trotz dieser Herleitung ist aber der Schluss, dass nun bei der Vergiftung die Adsorption eine wichtige Rolle spielt, nur mit Vorbehalt zu ziehen. Ganz abgesehen davon, dass in der zuletzt erörterten Gleichung von Wo. Ostwald drei blosse Rechenkonstanten figurieren, ist daran zu erinnern, dass mit Exponentialformeln, wie die Adsorptionsgleichung eine ist, sehr viele Vorgänge dargestellt werden können; es sei nur darauf zurückverwiesen (S. 222—224), dass auch die Massenwirkung und die Verteilung eines Stoffes auf zwei Lösungsmittel durch die Exponentialformel wiedergegeben werden. Hier ist aber vor allem darauf hinzuweisen, dass höchstwahrscheinlich der Vergiftungsmodus in den verschiedenen der hier behandelten Prozesse ein verschiedener ist. Mag sein, dass das Primäre jedesmal eine Adsorption ist, aber dann folgt bei der Vergiftung mit Silbernitrat oder Sublimat eine irreversible Eiweissfällung, bei der hämolytischen Wirkung von Ammoniak und Natriumkarbonat werden die wirksamen Hydroxylionen, wenn sie durch die Zerstörungsreaktion verbraucht werden, fortwährend durch weitgehende elektrolytische, bzw. hydrolytische Dissoziation nachgeliefert, bei der von vornherein total dissoziierten Natronlauge kommt das

[1]) Siehe auch die Untersuchungen von Weevers an Pflanzengeweben über den Zusammenhang von Konzentration an Chloroform und Zeitdauer bis zum Eintritt der Vergiftung: Recueil des Travaux botan. Néerland. **9**, 236 (1912).

nicht in Frage, und bei der Chloroformierung handelt es sich vielleicht auch um eine Fällung oder auch um eine Oberflächenverdrängung. Also lauter verschiedene Sekundärprozesse, und die sollten alle gegen die Adsorption zurücktreten? Man kann freilich darauf hinweisen, dass die Konstanten in den zur mathematischen Darstellung der Vorgänge verwendeten Gleichungen, vor allem die Adsorptionsexponenten stark und charakteristisch unterscheidend voneinander abweichen; bei der Berechnung der Aufnahme von Chloroform durch Hefe fanden Herzog und Betzel den Exponenten 1·4, bei der Aufnahme von Silbernitrat $^1/_2$—$^1/_3$, bei der Hämolyse mit Ammoniak und Natriumkarbonat fand O. Gros die Exponenten 0·65 und 0·71, bei der Hämolyse durch Natronlauge 1·3, und bei der Vergiftung von Pflanzen mit Chloroform erhielt Weevers den Wert 1·9. Aber vielleicht dokumentiert sich gerade hierin, was von vornherein das so viel Wahrscheinlichere ist, dass die Vergiftung sich nicht als reiner Adsorptionsprozess äussern kann. Hinzuzunehmen ist, dass die vorher erwähnte Angabe von Herzog und Betzel, nach der die von Hefe aufgenommene Menge Formaldehyd unabhängig von der Konzentration ist, überhaupt nicht in den Rahmen der Adsorptionsvorgänge hineinpasst, und endlich ist zu erwähnen, dass die kürzlich veröffentlichten Versuche von Paul, Birstein und Reuss[1]) über die Abhängigkeit der Desinfektionsgeschwindigkeit der Salzsäure, Essigsäure und *n*-Buttersäure von deren Konzentration ebensowenig für Vergiftung durch Adsorption spricht; wenigstens gilt das für die Desinfektion mit Essigsäure und *n*-Buttersäure. Denn die Autoren fanden, dass der genannte Einfluss bei der Salzsäure ungefähr proportional der Wurzel aus der Konzentration, bei der Essigsäure proportional der Konzentration und bei der Buttersäure proportional dem Quadrate der Konzentration steigt.

Die neuerdings aufgefundenen Zusammenhänge zwischen Adsorbierbarkeit und narkotischer Kraft werden erst im Kapitel 9 erörtert werden.

Immunkörperreaktionen als Adsorptionsvorgänge. Ich komme nun zur Besprechung von biologischen Erscheinungen, welche speziell auf die Adsorption von Kolloiden an lebende Gebilde hindeuten; wir sahen ja früher (S. 216), dass die Kolloidadsorption einige Eigentümlichkeiten aufweist. Die von Arrhenius angeregte physikalische Chemie der Immunkörperreaktionen liefert hier eine grosse Zahl von Beispielen. Eisenberg und Volk[2]) hatten zuerst gefunden, dass von

[1]) Paul, Birstein u. Reuss, Biochem. Zeitschr. **29**, 202 (1910); auch ebenda **25**, 367 (1910) u. **29**, 249 (1910).

[2]) Eisenberg u. Volk, Zeitschr. f. Hygien. **40**, 154 (1902).

einer und derselben Bakterienmenge sehr verschiedene Mengen Agglutinin gebunden werden, wenn man die Agglutininkonzentration variiert. Arrhenius[1]) bemerkte bei der Durchsicht der Daten, dass die Verteilung des Agglutinins auf Bakterien und Lösung ihren kürzesten Ausdruck in folgender Gleichung erhält:

$$C = kc^{2/3};$$

darin ist C das von den Bakterien gebundene, c das nicht gebundene Agglutinin und k eine Konstante. Ein Versuch von Eisenberg und Volk mit Typhusbazillen und Typhusagglutinin ergab z. B. folgende beobachtete und berechnete Werte:

C	$c_{beob.}$	$c_{ber.}$	k
2	0	0·02	—
20	0	0·7	—
40	0	2·1	—
180	20	19·7	24·4
340	60	52·9	22·6
1500	500	478	23·7
6500	3500	3890	28·2
11000	9000	9160	25·4

Entsprechendes gilt für die Bindung von Ambozeptor an Blutkörperchen, für die Entgiftung von hämolysierendem Saponin durch Cholesterin und manches andere[2]). In allen diesen Fällen handelt es sich um die Bindung kolloid gelöster Stoffe[3]). Wir haben nun früher (S. 220) gesehen, dass zum Unterschied von den echt gelösten Stoffen die Kolloide häufig mehr oder weniger irreversibel gebunden werden. Dasselbe beobachtet man auch hier bei diesen Reaktionen mit suspendierten Zellen[4]). Es liegt deshalb nahe, die von Arrhenius gegebene Gleichung als Ausdruck eines Adsorptionsvorganges aufzufassen, wie es zuerst W. Biltz[5]) und Landsteiner und Jagič[6]) getan haben. Arrhenius selbst ist der Ansicht, dass ein Verteilungsvorgang vorliegt, dass die

[1]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **46**, 415 (1903).

[2]) Arrhenius, Immunochemie. Leipzig 1907 und Ergebnisse der Physiol. **7**, 480 (1908); Madsen u. Noguchi, Oversigt over k. dansk. Vidensk. Selsk. Forhandl. 1904, Nr. 6. Ferner Landsteiner in Oppenheimers Handb. d. Biochem. II **1**, 395ff.

[3]) Zangger, Centralbl. f. Bakt. 34 Nr. 5 (1903), 36 Nr. 8 u. 9 (1905) Landsteiner u. Jagič, Münch. med. Wochenschr. 1903 Nr. 18 u. 1904 Nr. 27; Biltz, Göttinger Nachr. 1904 Nr. 1; Neisser, Bechhold u. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 11.

[4]) Landsteiner u. Reich, Zentralbl. f. Bakteriol. **39**, 83 (1905).

[5]) W. Biltz, loc. cit., ferner Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 615 (1904) u. Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 2963 u. 4143 (1905).

[6]) Landsteiner u. Jagič, loc. cit.

Bakterien z. B. für das Agglutinin ein zweites Lösungsmittel darstellen, innerhalb dessen die Agglutininmoleküle nur $^2/_3$ so gross sind, wie im Wasser. Wir wollen an dieser Stelle zu dieser viel diskutierten Frage nicht Stellung nehmen, vielmehr darauf später (Kap. 7) noch einmal zurückkommen, wenn von der Reaktion zwischen Kolloiden und Kolloiden die Rede ist.

Haptogenmembranen. Unter die Rubrik der Adsorption von Kolloiden fallen aber auch noch einige andere Zellvorgänge. Wir sahen (S. 219), dass Tropfen von Chloroform oder Schwefelkohlenstoff sich innerhalb von Eiweisslösungen mit einer Haut von Eiweiss umgeben. Derartige Membranen, welche bei der Berührung zweier Flüssigkeiten entstehen, sind in der Biologie seit langem unter dem Namen der „Haptogenmembranen" bekannt. Auf ihrer Existenz beruht zum guten Teil die Haltbarkeit von Emulsionen, wie sie in manchen physiologischen Flüssigkeiten vorkommen; so beruht die andauernde feine Verteilung des Fettes in der Milch auf der Umhüllung der Fettröpfchen mit einer Kaseïnhaut, so ist die emulgierende Wirkung von einem kleinen Alkalizusatz zu einem Öl-Wassergemisch auf die Bildung von Seifenmembranen an der Grenze von Öl und Wasser zurückzuführen (siehe S. 217). Es genügt also nicht, dass ein stark oberflächenaktiver Stoff sich an der Grenze zweier Flüssigkeiten anhäuft, um deren feine Zerteilung ineinander zu ermöglichen; durch Zusatz von Chloroform oder Aceton zu Öl und Wasser kann man keine Ölemulsion erzeugen. Vielmehr muss der oberflächenaktive Stoff, den man zusetzt, ein hydrophiles Kolloid sein, welches in seiner eigenartigen Weise, unter Bildung fester Häutchen, adsorbiert wird[1]). Vielleicht ist auch die Neubildung einer semipermeablen Membran um einen Protoplasmatropfen, wie sie früher beschrieben wurde (S. 64), als Bildung einer Haptogenmembran aufzufassen; bestimmte im Protoplasma gelöste Stoffe könnten in die frische Wundfläche, in die eben entstandene Grenzfläche Protoplasma—Wasser, hinein adsorbiert werden. Vielleicht wäre es so zu verstehen, dass die abgetrennten Protoplasmaklümpchen eines Plasmodiums oder eines Protozoons mit dem Protoplasma der eigenen Spezies ohne weiteres verschmelzen, während sie sich bei Einverleibung in das Protoplasma einer anderen Spezies gegen dieses wie gegen eine andersartige Flüssigkeit durch eine Oberflächenhaut abgrenzen[2]). —

---

[1]) Siehe dazu: Pickering, Kolloidzeitschr. 7, 11 (1910); Donnan u. Potts, ebenda 7, 208 (1910); F. B. Hofmann, Zeitschr. f. Biol. 63, 386 (1914).

[2]) Pfeffer, Pflanzenphysiologie 1, 93 (1897). Ferner: Jensen, Pflügers Arch. 62, 172 (1895); Penard, Arch. des sciences phys. et nat. 7, 434 (1899); Prowazek, Biol. Zentralbl. 27, 737 (1907).

Einfluss elektromotorischer Kräfte auf die Adsorption. Bisher konnten wir als die Quintessenz aller Adsorptionsvorgänge trotz mancher Nebenerscheinungen das Gibbs-Thomsonsche Prinzip ansehen, welches besagt, dass ein Stoff, welcher die Oberflächenspannung an der Grenze zweier Phasen vermindert, sich an dieser Grenzfläche anreichern muss. Dabei hatte sich durch zahlreiche Experimente ergeben, dass, wenn Wasser die eine Phase ist, es für die relative Adsorption der verschiedenen adsorbierbaren Stoffe meist gleichgültig ist, ob die zweite Phase Luft oder Kohle, Kaolin oder sonst ein festes Adsorbens ist, d. h.: Stoffe, wie z. B. Chloroform, Amylalkohol, Aceton, zeigen sich ebenso gut relativ oberflächenaktiv, wenn Kohle und Wasser oder Kaolin und Wasser, als wenn Luft und Wasser die Grenzfläche bilden (S. 213). Nun sind aber absichtlich viele Fälle unerwähnt geblieben, bei denen diese Regel von der relativ geringen Bedeutung der Natur des Adsorbens nicht gilt; es kommt sehr häufig, namentlich unter den kolloidgelösten Stoffen, aber auch bei anderen vor, dass ein Stoff die Oberflächenspannung des Wassers gegen Luft erniedrigt, sich auch nachweislich an der Grenzfläche zwischen Wasser und Luft reichlich ansammelt und doch von diesem und jenem festen Adsorbens überhaupt nicht aufgenommen wird, während andere feste Adsorbentien, so wie man es erwarten konnte, adsorbieren. So werden z. B. die Säurefarbstoffe im allgemeinen gut von Tonerde adsorbiert, von Kaolin gar nicht; das gleiche gilt für Invertin; manche Farbbasen bilden deutliche Oberflächenhäutchen, werden auch von Wolle, Kohle, Kaolin gut adsorbiert, dagegen von ausgefälltem Eisenhydroxyd und von Tonerde nicht aufgenommen[1]). Es sieht also so aus, als ob hier mit einem Male das Gibbs-Thomsonsche Prinzip durchbrochen ist. Nur ein derartiger Fall wurde auch schon früher angeführt (S. 215), nämlich die Tatsache, dass die starken Elektrolyte aus ihrer wässerigen Lösung in die Grenzfläche gegen Luft so gut wie nicht hineingehen, dagegen von festen und flüssigen Adsorbentien unter Umständen stark fixiert werden. Diese bisher nur flüchtig berührte Tatsache wurde schon früher als Ausdruck der Mitwirkung elektrischer Kräfte hingestellt, welche zwischen den Ionen und den Grenzflächen spielen. Eine genauere Erörterung soll nun folgen.

Die elektrische Ladung fester Stoffe; Kataphorese und Elektroendosmose. Die meisten festen Stoffe, welche man in feiner Zerteilung

[1]) Siehe dazu: Michaelis in Koranyi-Richters Handb. Physik. Chemie und Medizin II, 341. Leipzig 1908. Ferner: W. Biltz, Nachr. d. k. Ges. d. Wissensch. Göttingen 1904, Heft 1; Michaelis u. Ehrenreich, Biochem. Zeitschr. **10**, 283 (1908).

in Wasser suspendiert, bewegen sich, wenn man das Wasser in ein Potentialgefälle hineinbringt, zum einen oder anderen Pol; umgekehrt verschiebt sich das Wasser gegen die festen Stoffe, wenn diese die Wand eines Kapillarrohres oder eine poröse Masse bilden, die mit dem Wasser erfüllt ist, und wenn man nun wiederum eine elektromotorische Kraft anlegt. Seitdem diese Erscheinungen von Reuss entdeckt und von G. Wiedemann[1]) und Quincke[2]) näher studiert wurden, bezeichnet man den ersten Vorgang, die Bewegung der Teilchen im Potentialgefälle, als Kataphorese, den zweiten, die Bewegung der Flüssigkeit, als Elektroendosmose. Die meisten Teilchen, die man im Wasser suspendiert, bewegen sich kataphoretisch zum positiven Pol, zur Anode, sind also selbst negativ gegen Wasser geladen; dahin gehören: Kohle, Kaolin, Glas, Schwefel, Mastix, Seide, Baumwolle, Wolle, Stärkekörner und vieles andere. Daher bewegt sich Wasser durch Diaphragmen oder sonstige poröse Formen aus diesen Stoffen elektroendosmotisch umgekehrt zum negativen Pol, zur Kathode. Die quantitative Untersuchung der Vorgänge führte zu Formulierungen, welche vor allen anderen Helmholtz gab; nach Perrin[3]) gelten folgende Gleichungen:

$$v = \frac{q \cdot \varepsilon \cdot H \cdot D}{4\pi \cdot \eta} \text{ und}$$

$$u = \frac{\varepsilon \cdot H \cdot D}{4\pi \cdot \eta};$$

v ist die in der Zeiteinheit durch Elektroendosmose überführte Flüssigkeitsmenge, u ist die Geschwindigkeit der kataphoretisch bewegten Teilchen, ε der Potentialsprung an der Grenze der festen Substanz und der Flüssigkeit, D die Dielektrizitätskonstante der Flüssigkeit, H das durch die aussen angelegte elektromotorische Kraft bedingte Potentialgefälle, q der Flüssigkeitsquerschnitt und η die Konstante der inneren Reibung.

Die zweite Gleichung lehrt, und die Versuche haben es bestätigt, dass unter sonst gleichen Umständen, d. h. also besonders, wenn die Flüssigkeit die gleiche, und wenn der Potentialsprung an der Grenze der Teilchen und der Flüssigkeit ungefähr derselbe ist, die Stoffe, unabhängig von der Grösse ihrer Teilchen, alle ungefähr gleich rasch kataphoretisch bewegt werden. Der Potentialsprung

[1]) G. Wiedemann, Poggendorffs Ann. der Physik 87, 321 (1852).

[2]) Quincke, Poggendorffs Ann. der Physik 113, 513 (1861).

[3]) Perrin, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences 136, 1388 und 137, 513 (1903); Journ. de chim. phys. 2, 601 (1904). Siehe dazu auch: Freundlich, Kapillarchemie S. 222 ff.

suspendierter Teilchen an der Grenze gegen Wasser beträgt nun im allgemeinen einige Zentivolt, die Geschwindigkeit ist dann für $H = 1$ Volt $\cdot$ cm^{-1} etwa $20 - 40 \cdot 10^{-5}$ cm $\cdot$ sec^{-1}.

Einfluss von Elektrolyten auf die Ladung der festen Stoffe. Woher rührt nun die Ladung der festen Substanzen gegen das Wasser oder gegen eine andere Flüssigkeit? Diese Frage wird am besten beantwortet, indem man die Einflüsse untersucht, durch welche die Ladung verändert werden kann. Halten wir uns allein an Systeme aus festen Stoffen und Wasser, so lehren die Versuche, dass hier Elektrolytzusätze von dem grössten Einfluss sind[1]). Wasser geht z. B. im Potentialgefälle durch ein Diaphragma von Karborund, wie gewöhnlich, zur Kathode; Perrin stellte nun fest, dass diese kathodische Konvektion beschleunigt wird durch Zusatz von etwas Alkali, verlangsamt durch etwas Säure, ja dass bei weiterem Zusatz von Säure die Strömung erst zum Stillstand gebracht und dann sogar umgekehrt werden kann, so dass das Wasser nun zur Anode überführt wird. Umgekehrt geht reines Wasser durch ein Diaphragma von Chromchlorid von vornherein, im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Verhalten, zur Anode, und hier kann man nun durch Lauge die Bewegung umkehren, so dass das Wasser kathodenwärts wandert, während Säure die anodische Konvektion noch verstärkt. Offenbar können also durch Lauge und Säure die Grenzpotentiale zwischen Karborund und Wasser oder Chromchlorid und Wasser — und ähnliches gilt für andere Stoffe — verstärkt und geschwächt, aufgehoben und umgedreht werden. Besonders charakteristisch ist dabei, dass die ersten kleinen Zusätze von Elektrolyt den stärksten Einfluss auf die elektrokapillaren Vorgänge ausüben. Perrin untersuchte weiter den Einfluss von Neutralsalzen auf die Grenzpotentiale, bzw. auf die Elektroendosmose und stiess dabei auf eine wichtige Regel, deren Analogon in der Kolloidchemie schon längst entdeckt war (siehe Kap. 7), nämlich dass, wenn die Diaphragmasubstanz positiv gegen das Wasser geladen ist, hauptsächlich die Anionen der Salze ladungsändernd, nämlich ladungsvermindernd wirken, und zwar umsomehr, je höher ihre Wertigkeit, während, wenn das Diaphragma negativ gegen Wasser geladen ist, hauptsächlich die Kationen entladend wirken, ebenfalls nach Mass ihrer Wertigkeit. Zur Illustrierung dieser Wertigkeitsregel diene etwa folgendes Beispiel von Perrin für ein Diaphragma aus Chromchlorid:

---

[1]) Siehe auch: Larguier des Bancels, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **149**, 316 (1909).

Lösung	Zur Anode überführte Flüssigkeitsmenge
0·002 mol. HCl	100
0·002 mol. $HCl + 0{\cdot}1$ mol. KBr	35
0·001 mol. HNO_3	88
0.001 mol. $HNO_3 + 0{\cdot}001$ mol. $MgSO_4$	23
0·002 mol. HCl	90
0·002 mol. $HCl + 0{\cdot}0005$ mol. $K_3Fe(CN)_6$	3

Man sieht, wie die entladende Fähigkeit der Anionen von Br^- über $SO_4^{=}$ zu $Fe(CN)_6^{\equiv}$ stark ansteigt, während die Kationen hier relativ indifferent sind; bei einer negativen Diaphragmensubstanz verhält es sich gerade umgekehrt. Hält man diese Versuche mit den zuerst genannten über den Einfluss von Laugen und Säuren zusammen, so kommt man zu dem Schluss, dass die Säurewirkung hauptsächlich H^+-Wirkung und die Laugenwirkung OH^--Wirkung ist.

Das Gegenstück zu diesen elektroendosmotischen Experimenten sind die Untersuchungen über den Einfluss der Elektrolyte auf die Kataphorese. Wie gesagt, wandern die meisten Suspensionen in Wasser im Potentialgefälle zur Anode, z. B. auch Klümpchen von Eiweiss und Lecithin, Kohle- und Karminkörnchen; es gelingt nun leicht, durch ein wenig Säure diese Teilchen umzuladen, so dass sie zur Kathode gehen, ebenso leicht kann man sie durch ein wenig der dreiwertigen Kationen Al^{+++} und Fe^{+++} positiv machen[1]). Burton[2]) verfolgte diesen Prozess der Umladung an Silberteilchen genauer, indem er die Wanderungsgeschwindigkeiten der Teilchen nach verschieden grossen Al^{+++}-Zusätzen mass; so erhielt er folgende Werte:

$Al_2(SO_4)_3$ Millimol pro Liter	Wanderungsgeschwindigkeit (10^5 . cm . sec^{-1})
0	— 22·4
0·0052	— 7·2
0·0140	+ 5·9
0·0284	+ 13·8

Noch eine dritte Kategorie von Versuchen kann den Einfluss von Elektrolyten auf den Potentialsprung zwischen fester Substanz und Wasser demonstrieren. Wie nämlich durch einen durchgeschickten Strom die

[1]) Höber, Pflügers Arch. **101**, 607 (1904); **102**, 196 (1904). Siehe auch Whitney und Blake, Journ. Americ. Chem. Soc. **26**, 1339 (1904); Billiter, Ann. d. Physik (4) **11**, 902 (1903).

[2]) Burton, Philos. Magaz. (6) **12**, 472 (1906).

suspendierten Teilchen im Wasser in Bewegung versetzt werden, so tritt umgekehrt Strom auf, wenn die Teilchen durch eine äussere Kraft, z. B. die Schwerkraft, in Bewegung versetzt werden, und dieser Strom durch fallende Teilchen kann nach Grösse und Richtung durch Elektrolytzusätze variiert werden. Freundlich und Mäkelt[1]) liessen z. B. durch eine mit 0·1-norm. $AgNO_3$ gefüllte Röhre Silberpulver fallen, die Röhre war an den Enden durch Silberbleche verschlossen, von denen aus zu einem Galvanometer abgeleitet wurde; je nachdem nun kleine Mengen Säure oder Lauge oder andere Elektrolyte zu der Lösung zugesetzt wurden, wurden Ströme verschiedener Richtung angezeigt.

Die Ladung der festen Stoffe als Folge von Adsorption; Adsorptionspotentiale. Sucht man nun für diese Versuche, die im Grunde genommen alle das gleiche besagen, eine Erklärung, so erscheint es nach Freundlich als das Gegebene, die Grenzpotentiale zwischen festen Stoffen und Wasser als „Adsorptionspotentiale" aufzufassen, d. h. die Ladungen auf ungleiche Adsorption von Kationen und Anionen der die festen Stoffe berührenden Elektrolytlösungen zurückzuführen. Dass in Wirklichkeit die Ionen in verschiedenem Grade adsorbiert werden können, ist prinzipiell eigentlich eine Selbstverständlichkeit. Das Besondere liegt hier nur darin, dass, wenn aus der Lösung eines Elektrolyten das eine Ion stärker adsorbiert wird, als das andere begleitende, ein Potentialunterschied zwischen Adsorbens und Lösung entstehen muss; das adsorbierbarere Ion muss dem Adsorbens gerade so seine Ladung erteilen, wie das beweglichere, bei der Diffusion vorauseilende Ion der verdünnteren Lösung seine Ladung erteilt (S. 98). Es ist dann aber weiter nur konsequent, anzunehmen, dass die Fähigkeit verschiedener Ionen, einem Adsorbens Ladung zu erteilen oder seine Ladung zu verändern, ihrer Adsorbierbarkeit parallel gehen muss; denn gesetzt den Fall, ein Elektrolyt bestände aus einem Ion, welches an und für sich gut adsorbierbar, und einem anderen, welches nicht adsorbierbar ist, so müssen die Oberflächenkräfte, welche das adsorbierbare Ion in die Oberfläche zu drängen suchen, mit den elektrostatischen Zugkräften in Konkurrenz treten, welche das zurückbleibende, nicht adsorbierbare Ion ausübt. Und haben wir es mit zwei derartigen Elektrolyten zu tun, deren Anionen etwa oberflächeninaktiv, deren Kationen in verschiedenem Grade oberflächenaktiv sein mögen, so müssen die Oberflächenkräfte imstande sein, bei gleicher Konzentration in den Lösungen

[1]) Freundlich und Mäkelt, Zeitschr. f. Elektrochem. **15**, 161 (1909). Siehe auch Billiter, loc. cit.; ferner Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 545 (1904) und Zeitschr. f. Elektrochem. **14**, 624 (1908).

von dem adsorbierbaren Kation mehr in die Oberfläche zu ziehen, als von dem schwächer adsorbierbaren. Oder endlich, werden zwei Elektrolyte nacheinander mit dem Adsorbens in Berührung gebracht, so werden eventuell aus dem ersten Elektrolyten adsorbierte Ionen durch oberflächenaktivere Ionen des zweiten Elektrolyten verdrängt werden können.

Für diese Deduktionen sollen gleich einige Beispiele angeführt werden: Schüttelt man die in Wasser gelösten Chloride der Farbbasen Kristallviolett oder Neufuchsin oder auch anderer Farbstoffe mit Kohle, so kann die gesamte Farbbase an die Kohlenoberfläche gehen, indem das Salz mehr oder weniger gespalten wird; denn im Filtrat findet man reichlich Chlorion, eventuell 90 % der ursprünglichen Menge. Natürlich ist das Filtrat nicht negativ geladen, sondern elektrisch neutral. Freundlich und Neumann[1]) haben dafür in der Hauptsache folgende Erklärung gegeben: jedes Adsorbens ist an seiner Oberfläche von Natur oder von seiner künstlichen Herstellung her verunreinigt, auch mit Elektrolyten verunreinigt; die Farbstoffkationen sind nun stark oberflächenaktiv (siehe S. 210), sie sind daher fähig, weniger adsorbierbare Kationen aus der Oberfläche, in der sie als Verunreinigungen enthalten sind, zu verdrängen. Die Trennung des Farbstoffkations von seinem Anion ist also möglich durch Ionenaustausch. Besonders häufig scheinen *H*-Ionen als Verunreinigung in der Oberfläche zu sitzen; wenigstens ist öfter beobachtet, dass eine anfangs neutrale Lösung nach dem Schütteln mit dem Adsorbens sauer wurde. Aber ausserdem fanden Freundlich und Neumann, dass auch Kalzium und eine organische Stickstoffverbindung aus der von ihnen verwendeten Kohle verdrängt wurden. Ob die gegebene Erklärung für alle Fälle ausreicht, ist fraglich. Der bekannteste und erste Fall solcher Adsorptionen unter Spaltung der Elektrolyte ist die Beobachtung von van Bemmelen[2]), dass Braunstein bei seiner Adsorption des Kaliumsulfats einen Teil des Salzes spaltet, d. h. neben dem neutralen Salz Kalilauge adsorbiert und Schwefelsäure in der Lösung zurücklässt; es ist wenig wahrscheinlich, dass dieser Vorgang so zustandekommt, dass *K*-Ion adsorbiert wird, indem es *H*-Ion aus der Oberfläche verdrängt. Vielleicht ist daran zu denken, dass die kleinen Mengen Kalilauge, welche bei einer wenn auch noch so geringfügigen

[1]) Freundlich u. Neumann, Zeitschr. f. physik. Chemie **67**, 538 (1909) auch Freundlich u. Losev, ebenda **59**, 284 (1907).

[2]) van Bemmelen, Journ. f. prakt. Chemie **23**, 324 u. 379 (1881); Zeitschr. f. anorgan. Chem. **23**, 111 u. 321 (1900). Siehe auch E. Kohler, Zeitschr. f. prakt. Geologie **11**, 49 (1903).

Hydrolyse des Kaliumsulfats in seinen Lösungen vorhanden sein müssen, vom Braunstein adsorbiert und dann weitere Mengen durch weitere Hydrolyse mehr und mehr nachgeliefert werden[1]).

Betrachten wir nun unter diesen Gesichtswinkeln die Ergebnisse der vorher geschilderten Versuche von Perrin über den Einfluss der anorganischen Elektrolyte auf die Grenzpotentiale zwischen festen Stoffen und Wasser, so finden wir, dass unter den binären Elektrolyten Laugen und Säuren besonders wirksam sind, während die anorganischen Neutralsalze, wie *KCl*, für sich, d. h. in reiner Lösung, nicht wirken. Laugen und Säuren sind aber auch, wie wir früher (S. 214) sahen, die oberflächenaktiveren unter den anorganischen Elektrolyten.

Wir fanden ferner, dass die Ionen je nach ihrer Wertigkeit verschieden stark die elektrokapillaren Vorgänge zu beeinflussen vermögen; ein dreiwertiges Kation ist wirksamer, als ein zweiwertiges, und dieses wieder wirksamer, als ein einwertiges. Nachzutragen wäre nur noch, dass die Wirksamkeiten, gemessen z. B. an den reziproken Werten der Konzentrationen, welche die Grenzpotentiale um einen bestimmten Betrag zu ändern vermögen, sich nicht etwa einfach wie die Wertigkeiten, also wie 1 : 2 : 3 verhalten, sondern sich viel stärker voneinander unterscheiden, und dass namentlich die ein- und zweiwertigen ausserordentlich an Wirksamkeit differieren. Dies zeigen am besten Versuche von Ridsdale Ellis[2]), in denen der Einfluss von Elektrolytzusätzen auf das Kontaktpotential von Öltropfen gegen Wasser gemessen wurde (Genaueres siehe S. 288). Die Öltröpfchen sind in reinem Wasser negativ geladen, und waren bei folgenden Elektrolytkonzentrationen eben entladen:

$AlCl_3$	0·00026	$Al_2(SO_4)_3$	0·00135
$CuCl_2$	0·0089	$CuSO_4$	0·040
$NaCl$	0·40		

(siehe auch S. 286). Gerade dies lässt aber die Adsorptionsauffassung nach Freundlich[3]) erwarten. Angenommen, die Adsorptionsisotherme stimme für die drei Leichtmetallkationen NH_4^+, UO_2^{++} und Al^{+++} bei äquimolarer Konzentration der Lösungen überein, was ziemlich genau den Tatsachen zu entsprechen scheint, und sie sei durch die Kurve der Fig. 36 dargestellt. Diejenige Zahl von einwertigen Kationen, welche adsorbiert werden müssen, um die Ladung des Adsorbens um den Betrag x zu vermindern, sei nun durch die Ordinate 1 1′ dargestellt; dann

[1]) Siehe Michaelis, Dynamik der Oberflächen. S. 72.

[2]) Ridsdale Ellis (unter Donnan), Zeitschr. f. physik. Chemie **80**, 597 (1912).

[3]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 385 (1910); ferner Freundlich und Schucht, ebenda **85**, 641 (1913).

muss von zweiwertigen Kationen eine Anzahl adsorbiert werden, welche der Ordinate 2 2′ entspricht, die halb so lang ist, als 1 1′, damit die Ladung wiederum um den Betrag x vermindert wird, und entsprechend muss von dreiwertigen Kationen eine durch die Ordinate $3\,3' = {}^1/_3\,1\,1'$ angegebene Zahl aufgenommen werden. Damit diese Mengen aber wirklich adsorbiert werden können, müssen, wie die Figur lehrt, die Ionen in der Lösung in Konzentrationen vorhanden sein, welche den Abszissenabschnitten 1, 2 und 3 entsprechen. Man sieht, dass diese Abschnitte sich keineswegs wie die Wertigkeiten, also wie $1 : {}^1/_2 : {}^1/_3$ verhalten, sondern eher die faktischen Verhältnisse widerspiegeln. Hinzuzunehmen ist für die Beurteilung der Wertigkeitsregel nur noch, dass die zwei- und dreiwertigen Kationen vielfach Schwermetallkationen und als solche leichter zu adsorbieren sind, als die Leichtmetallkationen. Mutatis mutandis gilt das hier Gesagte auch für die Anionen.

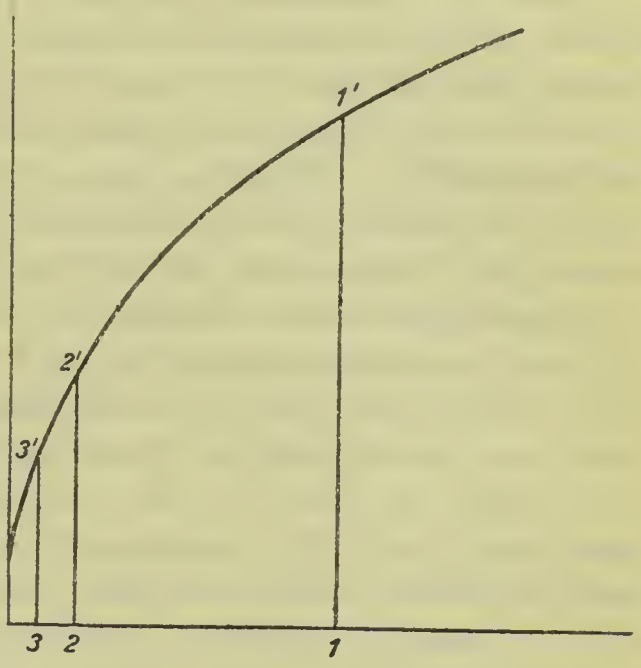


Fig. 37.

Weiter wäre zugunsten der Theorie der Adsorptionspotentiale darauf zurückzuverweisen (S. 236), dass gleich durch die ersten kleinen Elektrolytzusätze die Ladung am stärksten geändert wird; dies stimmt damit überein, dass ja auch, wie schon ein Blick auf eine Adsorptionsisotherme lehrt, bei kleinen Konzentrationen die Adsorption relativ viel stärker ist, als bei grossen (S. 207).

Endlich hat neuerdings ein Schüler von Freundlich, v. Elissafoff[1]), die Perrinschen Versuche durch Prüfung einer grösseren Zahl von Elektrolyten auf ihre Fähigkeit, die Elektroendosmose durch Glas- und Quarzkapillaren zu beeinflussen, erweitert und dabei einen genauen Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Adsorbierbarkeit festgestellt. So zeigte sich, dass die Schwermetallionen, z. B. Ag^+ und Tl^+ [2]), deren Adsorbierbarkeit, wie wir früher sahen, über die der Leichtmetallionen überwiegt, auch die grössere elektrokapillare Wirkung haben; Entsprechen-

[1]) v. Elissafoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **79**, 385 (1912).

[2]) Siehe auch: Bournat, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **149**, 1366 (1909).

des gilt für organische Kationen, wie Morphinion oder Neufuchsinion; ferner wurde auch die Wertigkeitsregel an den Kationen demonstriert, Ca^{++} und Ba^{++} beeinflussen die Elektroendosmose stärker als K^{+} und Na^{+}, aber schwächer als Al^{+++}, Ce^{+++} und Th^{+++}.

Aus all dem folgt, dass die Ladungen der festen Stoffe gegen Wasser durch Adsorption von Ionen mannigfach verändert werden können; dann dürfen wir aber auch wohl annehmen, dass auch schon die Ladungen, die wir ursprünglich, noch vor einem absichtlichen Elektrolytzusatz, vorfinden, von irgendwelchen Ionenadsorptionen herrühren, da die Gelegenheit zur Berührung mit Elektrolyten sich in der Vorgeschichte jedes festen Stoffes findet.

Lösungspotentiale. Allerdings können auch noch andere Gründe für das Zustandekommen dieser Grenzpotentiale mit herangezogen werden. Die festen Adsorbentien, von denen hier zumeist die Rede war, bestehen aus in Wasser unlöslichen Substanzen, oder, da es zwischen den löslichen und unlöslichen Stoffen alle Grade der Abstufung gibt (S. 165), allgemeiner und richtiger: aus sehr schwer löslichen Stoffen, welche mit ihrer gesättigten Lösung in Berührung sind. Die festen Adsorbentien sind ferner generell als Elektrolyte aufzufassen, da es auch zwischen Elektrolyt und Nichtelektrolyt sämtliche Übergänge gibt (S. 115). Nun muss aber im allgemeinen, wie Nernst[1]) vor allem gezeigt hat, an der Grenze von löslichen festen Elektrolyten und ihren gesättigten Lösungen eine Potentialdifferenz auftreten, deren Herkunft sich aus ähnlichen Betrachtungen ergibt, wie das Entstehen der Potentiale an der Grenze von Metall und Wasser. Nach der Auffassung von Nernst hat jedes Metall, wie wir sahen (S. 159), eine elektrolytische Lösungstension, d. h. ein Bestreben, Metallteilchen in Form von Ionen in Lösung zu senden; nur wird es darin durch das Auftreten eines starken elektrostatischen Zuges behindert, sobald die ersten geladenen Teilchen sich abgelöst haben. Dieser sich ausbildende elektrostatische Zug, diese Potentialdifferenz zwischen Metall und Lösung, muss umso grösser sein, je grösser die Lösungstension des Metalls ist. Auch jeder Elektrolyt hat seine Lösungstension oder vielmehr: er hat mindestens drei Lösungstensionen, da von ihm aus undissoziierte Moleküle, Kationen und Anionen in Lösung gehen. Sehen wir von den erstgenannten ab, so wird im Gleichgewichtszustand, d. h. wenn Auflösung des Elektrolyten bis zur Sättigung erfolgt ist, dann eine elektro-

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie **9**, 137 (1892). Ferner: Haber, Ann. d. Physik (4) **26**, 927 (1908); Michaelis, Zeitschr. f. Elektrochemie **14**, 353 (1908); auch Michaelis, Dynamik der Oberflächen. Dresden 1909.

motorische Kraft an der Grenze der festen und der flüssigen Phase auftreten müssen, wenn die Lösungstension eines der beiden Ionen überwiegt, und dies wird in den meisten Fällen zutreffen. Die verschiedene Lösungstendenz der beiden Ionen wird sich nicht etwa darin äussern, dass die Konzentration des einen Ions in Lösung messbar grösser ist, als die des anderen; daran hindern wieder die von der ungeheuren elektrischen Kapazität der Ionen herrührenden elektrostatischen Zugkräfte, die sofort wirksam werden, sobald ein analytisch unfassbarer Überschuss des löslicheren Ions in der Lösung zustande gekommen ist. Die verschiedene Lösungstension äussert sich nur eben in dem elektrostatischen Zug, in dem Potentialsprung, und dessen Richtung wird von dem Ion mit grösserem Lösungsdruck bestimmt sein. Danach wäre also der in Rede stehende Potentialunterschied auch als eine Art Diffusionspotential aufzufassen.

Zugunsten dieser Auffassung lässt sich einiges anführen. Es ist des öfteren darauf hingewiesen, dass viele der Suspensionen ihrer chemischen Natur nach entweder Säuren oder Basen sind, und dass die Säureteilchen in Suspension negative, die Basenteilchen positive Ladung tragen. So haben z. B. Kieselsäure, Mastix, Tannin, Karmin, Molybdänblau sauren Charakter und wandern kataphoretisch zur Anode, gefälltes Eisenhydroxyd und Aluminiumhydroxyd wandern zur Kathode[1]). Dieser Zusammenhang zwischen Ladungssinn und chemischer Beschaffenheit wird sich später (S. 278) bei Besprechung der Kataphorese von Kolloiden noch viel deutlicher ergeben. Ferner lehrte z. B. die genaue Prüfung, dass Schwefel, welcher zur Anode geht, merklich sauer reagiert, wohl infolge schwacher Oxydation (Emich). In allen diesen Fällen kann man wohl annehmen, dass es die geschwinden und leicht löslichen *H*- und *OH*-Ionen sind, welche die Richtung des Potentialsprungs an der Grenze fest—flüssig durch ihre Diffusion bestimmen.

Die experimentell gut gestützte Annahme, dass der Einfluss von Elektrolytzusätzen auf das Grenzpotential auf Adsorption von Ionen zurückzuführen ist, erleidet natürlich durch diese Deutung des Grenzpotentials als Diffusionspotential keine Einbusse[2]).

Verteilungs- und Absorptionspotentiale. Noch eine dritte Erklärung für das Entstehen von Grenzpotentialen ist in Betracht zu ziehen; sie wird besonders dann nahegelegt, wenn Suspensionen von Flüssigkeitströpfchen in einer zweiten Flüssigkeit, also wenn Emulsionen in Frage kommen. Alsdann ist daran zu denken, dass der Elektrolyt sich im

[1]) Siehe hierzu: Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **67**, 63 (1895) u. **71**, 568 (1897); Knoblauch, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 225 (1901).

[2]) Siehe auch dazu Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 385 (1910).

Adsorbens löst, bzw. dass die undissoziierten Moleküle und die Ionen nach ihren spezifischen Löslichkeiten sich auf die beiden Flüssigkeiten verteilen. Sobald die Löslichkeiten für Kation und Anion nicht gleich gross sind, muss dann an der Grenze ein Potentialsprung auftreten, das Ion mit relativ grösserer Löslichkeit im Adsorbens muss diesem seine Ladung erteilen. Auch hier wieder kann es selbst bei sehr verschiedener relativer Löslichkeit der Ionen nicht zu einem merklichen Überschuss des einen Ions im Adsorbens kommen, weil die auftretenden elektrostatischen Kräfte sich der Trennung der Ionen widersetzen [Nernst[1])]. An solche „Verteilungspotentiale“ oder Absorptionspotentiale ist aber nicht bloss bei Suspensionen von Flüssigkeit in Flüssigkeit zu denken, sondern ebenso gut auch bei Suspensionen fester Stoffe. Wir fanden früher Anlass, zur Erklärung gewisser anomaler Adsorptionen an die Möglichkeit der Bildung von festen Lösungen im Adsorbens zu erinnern (S. 221 und 224); feste Lösungen können auch hier wieder in Frage kommen. Zudem können die eben erst besprochenen Diffusionspotentiale auch als Verteilungspotentiale gedeutet werden. Wir sahen, dass an der Grenze eines festen Elektrolyten, welcher mit seiner gesättigten Lösung im Gleichgewicht ist, ein von den verschiedenen Lösungstensionen der Ionen abhängig gedachter Potentialsprung besteht; da nun aber jeder feste Elektrolyt ein grösseres oder geringeres, wenn auch gewöhnlich nur sehr kleines Leitvermögen hat, so kann man annehmen, dass er die Ionen, die in seiner gesättigten Lösung enthalten sind, auch selbst fest gelöst enthält, und dass der genannte Potentialsprung von den verschiedenen Verteilungsquotienten der Ionen zwischen fester und flüssiger Phase herrührt.

Wenn wir danach die Grenzpotentiale ihrer Genese nach auch als Verteilungspotentiale auffassen können, so liegt doch vorläufig kein Grund vor, ihre Veränderung durch Elektrolytzusätze auf Ionenverteilung zurückzuführen.

Einfluss der Ladung des Adsorbens auf die Adsorption von Elektrolyten. Nachdem wir nun eingesehen haben, woher die elektrischen Ladungen, welche fast alle Adsorbentien führen, stammen, und auf welche Weise sie durch Ionen verändert werden können, können wir zum Ausgangspunkt zurückkehren, nämlich zu der Frage (S. 234), wie es kommt, dass manche an und für sich oberflächenaktive Stoffe in auffallender und unerwarteter Weise in gewisse Grenzflächen nicht hineingehen, und was es für eine Bewandtnis damit hat, dass dies irreguläre Verhalten stets nur bei irgendwie elektrisch geladenen Stoffen zu finden

[1]) Nernst, loc. cit.; Luther, Zeitschr. f. physik. Chemie **19**, 529 (1896).

ist. Überblicken wir die seit Aufstellung dieser Frage von uns herangezogenen Erfahrungen, so zeigt sich alsbald, dass wir auch jetzt noch nicht verstehen, warum z. B. ein oberflächenaktiver Säurefarbstoff, der elektrolytisch dissoziiert ist, aus seiner wässerigen Lösung von Tonerde adsorbiert wird, von Kaolin dagegen nicht, da nun doch festgestellt ist (S. 238 ff.), dass auch die Ionen nach Massgabe ihrer Adsorbierbarkeit an die geladenen Adsorbentien herangehen. Aber wir können jetzt nach den mitgeteilten Erfahrungen mit wenigen ergänzenden Worten die hier obwaltende Gesetzmässigkeit hinzufügen: Wenn ein an und für sich gut adsorbierbarer elektrisch geladener Lösungsbestandteil von einem Adsorbens nicht aufgenommen wird, so haben Adsorbens und zu adsorbierender Stoff die gleiche Ladung. Z. B. beruht bei den Sulfosäurefarbstoffen, d. h. den dissoziierten (Alkali-) Salzen typischer Farbstoffsäuren, die Adsorbierbarkeit auf der Adsorbierbarkeit des Farbstoffanions; ist nun das Adsorbens positiv geladen, wie Tonerde, so findet die Anfärbung statt, ist das Adsorbens dagegen negativ geladen, wie Kaolin oder wie Mastix und Kieselgur, so kommt gar keine Adsorption zustande. Warum dies so ist, ist nicht so klar, wie es im ersten Moment scheinen mag; denn es gilt ja keineswegs allgemein, dass an positive Adsorbentien nur negative Teilchen herangehen, und umgekehrt. Wie wäre es sonst möglich, dass man, wie z. B. Perrin beobachtete (S. 236), einen negativ geladenen Stoff, das Karborund, durch Natronlauge, also durch OH^- noch stärker negativ aufladen kann, oder dass man einen positiven Stoff, wie Chromchlorid, durch OH^- oder auch durch ein mehrwertiges Anion nicht bloss entladen, sondern auch umladen, d. h. negativ aufladen kann? Es ist also zunächst nicht recht einzusehen, warum an und für sich stark adsorbierbare Teilchen nicht auch immer adsorbiert werden[1]). Wir werden später bei Besprechung der Kolloide hierauf nochmals zurückkommen. Hier soll nur noch der Einfluss der gleichsinnigen und gegensinnigen Ladung von Adsorbens und Adsorbendum an einigen Beispielen demonstriert werden: Pelet-Jolivet und Andersen[2]) haben gezeigt, dass der negative Säurefarbstoff Kristallponceau von der negativen Wolle wenig aufgenommen wird; sobald man aber Säure hinzusetzt, und dadurch der Wolle positive

[1]) Siehe hierzu: Freundlich u. Neumann, Zeitschr. f. physik. Chemie 67, 538 (1909), Michaelis in Koranyi-Richters Handb. d. physik. Chemie u. Medizin 2 (1908) u. Zeitschr. f. Elektrochemie 14, 353 (1908). Über eine Weiterentwicklung der Adsorptionstheorie siehe Freundlich und v. Elissafoff, Zeitschr. f. physik. Chemie 79, 407 (1912).

[2]) Pelet-Jolivet u. Andersen, Kolloidzeitschr. 2, 225 (1908). Siehe hierzu u. zum folgenden auch: Pelet-Jolivet, Theorie d. Färbeprozesses. Dresden 1910.

Ladung erteilt, wird der Farbstoff in starkem Masse adsorbiert; setzt man dagegen Alkali hinzu, so wird die Adsorption durch noch stärkere Negativierung der Wolle fast gleich Null. Gerade das Umgekehrte gilt für den positiven basischen Farbstoff Methylenblau: Lauge aktiviert die Färbbarkeit von Wolle, Säure verschlechtert sie. Wie Säure wirken auch Salze mit mehrwertigem Kation, z. B. Baryumchlorid, wie Lauge wirken Salze mit mehrwertigem Anion, z. B. Natriumsulfat oder sekundäres Natriumphosphat[1]). Ein zweites Beispiel ist die verschiedene Adsorption von Neutralsalzen an Adsorbentien verschiedener Ladung. Wir sahen früher (S. 214), dass die anorganischen Neutralsalze an Oberflächeninaktivität alle anderen Stoffe übertreffen, dass sie an die Oberfläche Wasser—Luft nicht nur nicht positiv, sondern sogar negativ adsorbiert werden. Nach Lachs und Michaelis[2]) ist das nun anders gegenüber festen Adsorbentien, falls diese geladen sind. So adsorbiert Kohle aus einer *KCl*-Lösung kein K^+ und ein wenig Cl^-; säuert man jedoch die Lösung schwach an, so kann man bei geeignetem Zusatz den grössten Teil des Cl^- zur Adsorption bringen, während das K^+ nach wie vor unadsorbiert bleibt; macht man die Lösung hingegen alkalisch, so wird gar kein Cl^-, wohl aber K^+ aufgenommen.

Adsorptions-, Diffusions- und Elektrodenpotentiale. Bei der Beschreibung der an der Grenze von Adsorbens und Lösung auftretenden Potentialsprünge sind auch die früher gelegentlich der Erörterung der galvanischen Ketten behandelten Metallpotentiale und Diffusionspotentiale an der Grenze zweier wässeriger Lösungen zum Vergleich herangezogen worden, und es ist darum wohl auch noch kurz zu sagen, wie diese in den Ketten auftretenden Potentiale von den hier genannten, vor allem den Adsorptionspotentialen abzugrenzen sind. Nach Freundlich[3]) ist zur Unterscheidung folgendes zu beachten: erstens beziffert sich der Wert der Potentialgefälle an Metallelektroden oft nach Zehntelvolt und mehr, während die Adsorptionspotentiale, ähnlich den Diffusionspotentialen (S. 159), im allgemeinen nach Zentivolt zu messen sind (S. 236); zweitens: so verschieden auch die chemische Beschaffenheit der Adsorbentien sein mag, mag es sich um Kohle, Glas, Schwefel, Stärke, fein verteiltes Gold oder Silber handeln, der Potentialsprung ist uncharakteristisch, leicht durch allerlei Ionen zu verändern und doch in seiner Grösse nur wenig variabel, während er bei den Metallelektroden der galvanischen Ketten durch den elektrolytischen Lösungsdruck der Metalle und die Konzentration der zugehörigen Metallionen, entsprechend der Nernstschen Formulierung, scharf definiert ist. Die Erklärung für letzteres ist, dass das Adsorptionspotential meist bloss von den kleinen, oft sozusagen zufälligen Beimengungen adsorbierbarer Elektrolyte zum Wasser abhängt, und das Adsorbens eigentlich nur eine Grenzfläche liefert mit unspezifischen

[1]) Siehe auch: Pelet-Jolivet und Grand, Kolloidzeitschr. 2, 83 (1907); Pelet-Jolivet und Andersen, ebenda 2, 206 (1908); ferner Bayliss, Biochem. Journ. 1, 175 (1907); Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 25, 359 (1910).

[2]) Lachs und Michaelis, Kolloidzeitschr. 9, 275 (1911).

[3]) Freundlich, Kapillarchemie S. 243ff.

Oberflächeneigenschaften (siehe S. 213). Das erstere, die Geringfügigkeit der Adsorptionspotentiale im Vergleich zu den Elektrodenpotentialen, liegt wahrscheinlich daran, dass die Adsorptionspotentiale mit den Diffusionspotentialen an der Grenze zweier wässeriger Lösungen nahe verwandt sind. Während nämlich die definierten Metallpotentialsprünge an der Grenze von Metall und Elektrolytlösung stattfinden, derart, dass die eine Ladung, sagen wir die negative, in der Metalloberfläche, die entgegengesetzte, positive im Elektrolyten liegt, liegt bei den Adsorptionspotentialen die eine Ladung, welche von dem adsorbierbaren Ion herrührt, in der oberflächlichsten dem Adsorbens anhaftenden Schicht der Lösung, die andere in der benachbarten Lösungsschicht. Dafür spricht nach Freundlich auch das Vorkommen der Reibungskonstanten in den experimentell verifizierten Gleichungen für Kataphorese und Elektroendosmose (S. 235), was besagt, dass sich im Potentialgefälle nicht Adsorbens und Flüssigkeit aneinander verschieben, sondern die das Adsorbens bedeckende Adsorptionsschicht der Flüssigkeit gegen die angrenzende Flüssigkeit. Im übrigen ist jedoch zu sagen, dass galvanische Potentiale und Adsorptionspotentiale nicht immer strikt zu unterscheiden sind.

Einiges über die physiologische Bedeutung von Kataphorese und Elektroendosmose. Es bleibt nun schliesslich noch zu fragen, ob durch die bis jetzt erreichte Aufklärung der schon so lange bekannten elektrischen Kataphorese und der Elektroendosmose Licht auch auf biologisches Gebiet reflektiert wird. Dies ist zu bejahen, vor allem deswegen, weil ein grosser Teil der Zustandsänderungen, welche die Kolloide bei der Berührung mit Elektrolyten und mit anderen Kolloiden erfahren, an Potentialänderungen gebunden ist, ähnlich denen, welche unter den gleichen Bedingungen bei den Adsorbentien vorkommen, und weil die Kolloidreaktionen zu den fundamentalen Reaktionen der lebendigen Substanz gehören. Von diesen Dingen wird jedoch erst in den folgenden Kapiteln ausgiebiger die Rede sein. Ferner ist zu sagen, dass die Kataphorese kleinerer und grösserer suspendierter Teilchen in der Biologie durch die Kataphorese verschiedener freier Zellen repräsentiert ist; man kann Blutkörperchen, Hefezellen, Bakterien elektrisch transportieren, ihre Ladung durch Elektrolyte verändern, geradeso, wie bei Kohleteilchen und dergleichen; es kommen aber noch andere Einflüsse auf die Ladung und die Bewegungsrichtung hinzu, welche die Erscheinungen im Biologischen viel komplizierter machen, als bei den unorganisierten Adsorbentien, diese Komplikationen sind bei der Erscheinung des sogenannten Galvanotropismus vielleicht auf die Spitze getrieben. Ein Teil dieser Vorgänge soll deshalb ebenfalls erst später (Kap. 10 und 12) nach Erledigung hineinspielender Vorfragen behandelt werden. Endlich ist auf die Bedeutung der Elektroendosmose für die Physiologie hinzuweisen, welche zwar seit langem durch du Bois-Reymonds und H. Munks Untersuchungen über die Wasserfortführung

in porösen Leitern durch den Strom, durch Hermanns[1]) gelegentliche Beobachtung über das eindrucksvolle Phänomen des Markaustritts an dem der Anode benachbarten Querschnitt eines längs durchströmten Nervenstücks und durch manches andere feststeht; aber erst die Perrinschen Versuche haben neues Interesse an den elektroosmotischen Erscheinungen geweckt, weil sie möglicherweise Aussichten dafür eröffnen, dass wir für die bisher zum Teil so wenig begreiflichen Kräfte physiologischer Flüssigkeitsbewegungen durch Membranen hindurch und besonders für die jeweilige Richtung, in der die Kräfte wirken, ein Verständnis gewinnen. Hierfür sollen zunächst einige Beobachtungen als Anhaltspunkte angeführt werden.

Es ist lange bekannt, aber wenig beachtet, dass, wenn eine Membran zwei Lösungen voneinander trennt, der osmotische Flüssigkeitsstrom nicht ausnahmslos vom Ort niederen zum Ort höheren osmotischen Drucks gerichtet ist, sondern dass Fälle von sogenannter „negativer Osmose" verkommen [Dutrochet[2]), Graham[3]), Flusin[4])]. So geht z. B. die Strömung von einer Weinsäure- oder Oxalsäurelösung von bestimmter Konzentration durch Schweinsblase hindurch in Wasser, statt, wie man nach den landläufigen membranosmotischen Versuchen erwarten sollte, in der umgekehrten Richtung, und so bewegt sich Flüssigkeit aus einer Rohrzuckerlösung von 3·2 Atm. osmotischen Drucks durch die Membran in eine Sodalösung von 1·3 Atm. hinein. Girard[5]) hat kürzlich Versuche mit ähnlichem Ergebnis mitgeteilt, in denen isotonische Lösungen von 2·5—3 Atm. durch Schweinsblase voneinander getrennt waren. Die folgende Tabelle (S. 249) gibt seine Resultate, die nach zwei Stunden Versuchsdauer abgelesen wurden.

Die Tabelle belehrt, inwiefern Girard seine Ergebnisse aus den kapillarelektrischen Phänomenen hergeleitet wissen will. Säuren, Basen bzw. basische Salze, Schwermetallsalze sind kapillaraktiv und laden die Wandungen der Membranporen auf, die Flüssigkeit innerhalb der Poren nimmt entgegengesetzte Ladung an; darüber belehrt die Kolonne 2 der Tabelle. Kolonne 3 verzeichnet die Richtung des Diffusionspotentials, das nach Girard an der Grenze der zwei nebeneinandergelagerten Lösungen auftritt; die Richtung ist nach der Nernstschen Theorie der Elektrolytdiffusion aus der Grösse der einzelnen Ionengeschwindigkeiten her-

[1]) Hermann, Pflügers Arch. **67**, 240 (1897).
[2]) Dutrochet, Ann. de Chimie et Physique (2) **60**, 337 (1835).
[3]) Graham, Philosoph. Transact. **144**, 177 (1854).
[4]) Flusin, Ann. de Chim. et Phys. (8) **13**, 480 (1908).
[5]) Girard, Compt. rend. de l'Acad. **153**, 401 (1911).

	Ladung der Flüssigkeit in der Membran	Diffusionspotential	Richtung der Osmose	Grösse der osmotischen Bewegung
KCl $NaCl$				0
KCl Na_2SO_4				0
$MgSO_4$ Rohrzucker				0
Rohrzucker Weinsäure	−	$\frac{+}{-}$	↑	33
Rohrzucker $Pb(NO_3)_2$	−	$\frac{-}{+}$	↓	10
Rohrzucker K_2CO_3	+	$\frac{+}{-}$	↓	30
Weinsäure Na_2SO_4	−	$\frac{-}{+}$	↓	20

zuleiten (siehe S. 101). Die Richtung der Osmose endlich, welche trotz Isotonie der Lösungen zustandekommt, soll dann, so wie Kolonne 4 lehrt, von der Richtung der beiden Potentialgefälle abhängig sein. Sicherlich gibt es nun auch ausser den kapillarelektrischen Vorgängen noch Momente, welche das Gleichgewicht der osmotischen Drucke zweier isotonischer Lösungen stören und zeitweilige Osmose in der einen oder anderen Richtung bewirken, wie z. B. die verschiedene Diffusionsgeschwindigkeit der gelösten Stoffe (siehe S. 45), die verschiedene Diffusibilität in der Membransubstanz (Kap. 12), die verschiedene Oberflächenspannung der beiden Lösungen (Kap. 8), oder die Reaktionsfähigkeit der diffundierenden Stoffe gegenüber der Membransubstanz (Kap. 8). Flusin[1]), welcher die negative Osmose von Weinsäure- und Essigsäurelösungen in Wasser genauer untersucht hat, fand einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Osmose und zwischen der Imbibitionsfähigkeit der Membran in der Säure einerseits, im Wasser andererseits, so dass für diesen Fal wenigstens anzunehmen ist, dass kapillarelektrische Vorgänge nur eine untergeordnete Rolle spielen können; ich werde später hierauf zurückkommen (Kap. 12). Vorläufig, bis weitere Untersuchungen vorliegen, muss man sich aber wohl auch an die in Girards Tabelle ausgedrückten Beziehungen halten, nach denen elektrische, abstossende bzw. anziehende

[1]) Flusin l. c. Siehe auch Journal de Physique (4) 7, 291 (1908).

Kräfte bei den Ausgleichsvorgängen, um die es sich hier handelt, richtend wirken. Auf alle Fälle kann übrigens nur von einer vorübergehenden einseitigen Osmose geredet werden; das Endziel muss, ähnlich wie in einem später beschriebenen Versuch (Kap. 8) Gleichheit der osmotischen Drucke auf beiden Seiten der Membran sein.

In nahem Zusammenhang mit diesen stehen frühere Versuche von Girard[1]), welche den Einfluss der Membranelektrisierung auf die Diffusion demonstrieren sollen. Nach Girard soll die Geschwindigkeit, mit welcher ein Neutralsalz, wie z. B. Magnesiumchlorid oder Kochsalz, durch eine Gelatinemembran oder eine Schweinsblase hindurch in Wasser diffundiert, stark abgeändert werden, je nachdem man zur Salzlösung eine Spur Säure oder eine Spur Lauge zusetzt. Aus einer Normallösung von $MgCl_2$ wanderten z. B. in 30 Minuten durch eine Gelatinemembran 12 g Salz, aus der ganz schwach mit Salzsäure angesäuerten Lösung dagegen nur 3·5 g; durch Alkalisierung wurde die Diffusionsgeschwindigkeit umgekehrt sehr gesteigert. Nach der Ansicht von Girard beruht dies wiederum darauf, dass auch bei der freien Diffusion eines Elektrolyten infolge der verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeiten seiner Ionen ein Potentialsprung entsteht, und dass nun bei der Membrandiffusion der Elektrolyt in ein zweites Potentialgefälle gerät, welches in der Membran dadurch entsteht, dass die Porenwände gegen die Flüssigkeitsfäden in den Poren geladen sind und dass infolge von osmotischer Strömung positive und negative Ladungen der elektrischen Doppelschicht (S. 159) in der Membran teilweise voneinander getrennt werden, die Membran also polarisiert wird. Für die Grösse der Diffusion kommt es dann nach Girard darauf an, ob der Potentialsprung der Diffusion mit dem der Membran gleiche Richtung hat oder ihm entgegengesetzt ist; je nachdem wird die Membrandiffusion beschleunigt oder verlangsamt. Dazu ist freilich zu sagen, dass der geschilderte Diffusionsversuch zunächst auch ganz anders gedeutet werden kann, nämlich so, dass man die Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit bei Alkalisierung einer Auflockerung der Gelatine, die Geschwindigkeitsherabsetzung bei Ansäuerung einer Verdichtung derselben zuschiebt. Aber Girard führt noch weitere Versuche an, die den Beweis liefern sollen, dass doch das Vorhandensein einer Polarisation in der Membran und deren Richtung für die Beeinflussung der Elektrolytdiffusion hier das Wesentliche ist. Die herausgeschnittene lebende Froschhaut ist schon von Natur der Sitz einer Polarisation, welche sich in dem bekannten Hautstrom äussert

[1]) Girard, Compt. rend. de l'Acad. **146**, 927 (1908); **148**, 1047 u. 1186 (1909); **150**, 1446 (1910) u. Journal de physiol. et pathol. génér. **12**, 471 (1910).

(siehe Kap. 12). Girard stellte nun aus Froschhaut Diaphragmen her, welche eine Salzlösung von einer isotonischen Zuckerlösung trennten, und untersuchte die Geschwindigkeit der Salzdiffusion, wenn einmal die Salzlösung an die Hautaussenfläche und einmal an die Innenfläche angrenzte. Er fand dann, dass die Geschwindigkeit der Diffusion in den zwei Richtungen recht erheblich differierte, solange die Haut Sitz einer elektromotorischen Kraft war, dass diese Ventilwirkung dagegen verschwand, sobald durch Narkotisierung die elektromotorische Kraft aufgehoben, oder sobald an Stelle der natürlichen Polarisation in der einen Richtung mit Hilfe von etwas Säure eine abnorme Polarisation in der Gegenrichtung erzeugt und dann die Haut umgedreht wurde.

Es ist zu bedauern, dass diese Versuche ebenso wie die Versuche über die Diffusion und Osmose durch die Membranen bisher von Girard nur in der knappsten Form und fast ohne Angaben über die Versuchsanordnung veröffentlicht worden sind. Bei der Tragweite, welche sie haben können, wird man sie darum vorläufig nur zögernd anerkennen, bis genaueres und reichhaltigeres Material, namentlich reichhaltiger auch durch Variation der Konzentrationen, bekannt ist.

Immerhin liegen auch schon einige Beobachtungen von anderer Seite her vor, welche Beziehungen zu den Angaben von Girard enthalten; nur deshalb sollen sie schon hier kurz angeführt werden, obgleich sie mehr einem anderen Tatsachengebiet (Kap. 12) angehören. Nach den Diffusionsversuchen von Girard ist zu erwarten, dass die Membranelektrisierung Grösse und Richtung des Potentialgefälles an der Grenze zweier verschieden konzentrierter Lösungen eines und desselben Elektrolyten im Verhältnis zu dem Potentialsprung bei freier Diffusion verändert. Dies ist nun sicherlich der Fall. Legt man in der Kette:

$$H_2 \mid 0{\cdot}1\text{-norm. } HCl \mid 0{\cdot}01\text{-norm. } HCl \mid H_2,$$

deren elektromotorische Kraft 0·0202 Volt beträgt (siehe S. 162), zwischen die beiden *HCl*-Lösungen eine Gelatinemembran, so steigt die elektromotorische Kraft auf 0·0635 Volt (Cybulski und Dunin-Borkowski)[1]). Ähnlich wirken auch andere Membranen, wie Fischblase, Diaphragmen aus gebranntem Ton oder Chromchlorid [Bein[2]), Girard[3])]. Es ist ersichtlich, dass dies nur darauf beruhen kann, dass das Diffusionspotential

[1]) Cybulski u. Dunin-Borkowski, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie 660 (1909).

[2]) Bein, Zeitschr. f. physik. Chem. 28 (1898). Ferner Worm-Müller, Poggendorffs Ann. d. Physik **140**, 116 (1870).

[3]) Girard l. c. Siehe auch Cybulski, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie 622 (1903).

an der Grenze der beiden *HCl*-Lösungen, welches der Gesamtkraft der Kette entgegenwirkt, durch die Membranzwischenschaltung verkleinert, ja, wie die Berechnung zeigt, in dem genannten Fall der Gelatinemembran sogar umgedreht wird. In dem Ausdruck für das Diffusionspotential

$$\pi = \frac{u - v}{u + v} RT \ln \frac{C_2}{C_1}$$

wächst also die Überführungszahl des Anions $\frac{v}{u+v}$ im Verhältnis zu der des Kations $\frac{u}{u+v}$ (siehe S. 157), d. h. die Wanderungsgeschwindigkeit des Kations nimmt relativ ab, die des Anions relativ zu. Nach der Auffassung von Parnas[1]) rührt dies nun gewiss zum Teil davon her, dass die Gelatine als eiweissartiger Stoff die Wasserstoffionen chemisch bindet, so dass an die Stelle von H^+ mehr oder weniger *H-Alb*-Ionen treten (siehe S. 139), deren Wanderungsgeschwindigkeit nicht bloss hinter der der *H*-Ionen, sondern auch hinter der der *Cl*-Ionen stark zurücksteht. Andererseits handelt es sich hier aber auch zweifellos um mehr physikalische Prozesse vom Typus der Adsorptionen, nicht bloss, weil sehr verschiedenartige Stoffe, und Stoffe von ausgesprochener Porosität, als Diaphragmen die gleiche Wirkung haben, wie Gelatine, sondern auch, weil in charakteristischer Weise die dreiwertigen Kationen so wie die *H*-Ionen fungieren können. So fand Mines[2]), dass, wenn man eine Kette:

Elektrode | $^1/_8$ mol.-*NaCl* | $^1/_{80}$ mol.-*NaCl* | $^1/_8$ mol.-*NaCl* in Gelatine | $^1/_8$ mol.-*NaCl* | Elektrode

aufbaut, ein Strom mit der Richtung von rechts nach links abzuleiten ist, dass, wenn man dann aber das Gelatinediaphragma mit $^1/_8$ mol.-*NaCl* + 0·01 mol. eines Salzes mit beliebigem dreiwertigen Kation vollsaugt, die Kette nun in der umgekehrten Richtung arbeitet. In entsprechender Weise beobachtete Girard, dass die Wirkung dieser Diaphragmen auf die Kraft einer Säurekonzentrationskette durch Zusatz von $Fe(CN)_6^{\equiv\equiv}$ oder von $Fe(CN)_6^{\equiv\equiv\equiv}$ annulliert werden kann[3]).

Bis zu einem gewissen Grad als Gegenstück zu diesen Versuchen über die Beeinflussung der Diffusion durch die Aufladung der Membransubstanz sei schliesslich noch ein Versuch angeführt, welchen Bernstein[4]) kürzlich beschrieben hat. Wenn man eine Pfeffersche Zelle

[1]) Parnas, briefliche Mitteilung.
[2]) Mines, Journ. of physiol. 42, 309 (1911).
[3]) Siehe hierzu auch Kap. 12.
[4]) Bernstein, Elektrobiologie. Braunschweig 1912 S. 162.

(siehe S. 8) derart herstellt, dass sich innerhalb des Tonzylinders eine Ferrocyankalilösung, ausserhalb eine mit dieser isotonische Kupfersulfatlösung befindet, so soll nach Bernstein in den Zylinder Wasser hinein gehen, bis ein eingesetztes Steigrohr eventuell einen Druck von mehreren hundert mm Wasser anzeigt. Dies soll von der Existenz des Potentialgefälles herrühren, welches in der Membran gelegen ist (siehe Kap. 12) und welches so beschaffen ist, dass die positive Seite der elektrischen Doppelschicht (S. 159) sich ausserhalb, die negative innerhalb der Pfefferschen Zelle befindet. Bernstein nimmt an, dass sich infolge dieses Gefälles eine elektroendosmotische Strömung etabliert, bis der sich entwickelnde hydrostatische Druck den „elektroosmotischen Druck" kompensiert. Aus den Ausführungen von Bernstein ist aber nicht ersichtlich, wie mangels jeder Elektrolytdiffusion durch die semipermeable Membran bei Gleichheit der osmotischen Drucke die Arbeit der Wasserhebung geleistet werden kann und wie ein Gleichgewicht sich einstellen kann, da doch die Lösung im Steigrohr des Osmometers und die Lösung ausserhalb der Tonzelle gleichen Dampfdruck haben (siehe dazu S. 17). So wie der Versuch beschrieben ist, schliesst er einen Verstoss gegen den ersten Hauptsatz in sich.

Auch über die Bedeutung, welche den eben beschriebenen Versuchen von ihren Autoren für Fragen der Physiologie beigelegt wird, wäre nun noch ein Wort zu sagen.

Girard ebenso wie Bernstein bringen die Vorgänge in den von ihnen benutzten kapillarelektrisch geladenen Membranen in Parallele mit den Vorgängen der Resorption und Sekretion. In der Tat wird man zugeben müssen, dass, wenn beispielsweise im Darm Lösungen, deren osmotischer Druck über denjenigen des Blutes überwiegt, resorbiert werden, dies mit manchen der geschilderten Diffusions- und Osmoseversuchen in Analogie gesetzt werden kann, dass speziell auch, falls durch kapillarelektrische Kräfte die Diffusion der in den Gewebssäften enthaltenen Elektrolyte in eine im Darm befindliche, irgendwie konzentrierte Lösung hinein hintangehalten werden sollte, eine osmotische Bewegung in Richtung des Gewebes, also eine Resorption schliesslich einsetzen muss (Genaueres hierüber im Kap. 13). Aber bisher liegen keinerlei Erfahrungen darüber vor, ob die Aufladung der resorbierenden Membran überhaupt eine Rolle spielt, und wichtiger ist, dass auf alle Fälle die Versuche von Girard und Bernstein für die beiden charakteristischsten Leistungen der resorbierenden Membran gar kein Vorbild geben, nämlich erstens für die Fähigkeit, eine Lösung unverändert durch sich hindurchzutreiben, d. h. zu bewirken, dass, falls sich zu beiden

Seiten der Membran die selbe Lösung unter dem selben hydrostatischen Druck befindet, dennoch die Lösung von der einen Seite zur anderen Seite durch die Membran hindurchwandert, und zweitens für die Fähigkeit, entgegen dem Konzentrationsgefälle einen Stoff vom Ort niederer Konzentration zum Ort höherer Konzentration zu befördern (siehe hierzu Kap. 13). Diese letztere Fähigkeit, das Vermögen, Konzentrationsarbeit zu leisten, ist aber auch das Hauptkennzeichen der sekretorischen Tätigkeit. Daher können auch für die Physiologie der Sekretion die geschilderten Versuche wohl höchstens relativ nebensächliche Vorgänge parallelisieren.

Nach Girard und nach Bernstein sollen die elektrokapillaren Membranprozesse aber auch für den Stoffaustausch der einzelnen Zellen Bedeutung haben. So schliesst Girard aus dem Ergebnis seiner Versuche, nach denen je nach der positiven oder negativen Aufladung der Membran die Diffusion eines Elektrolyten stark verlangsamt oder beschleunigt werden kann, dass auch bei Zellen durch die Produktion kleiner Mengen von H^+ oder OH^- eventuell die Durchlässigkeit der Plasmahaut variiert werden, ja dass sogar die Impermeabilität für Salze, welche, wie wir später genauer besprechen werden, bei vielen Zellen zu finden ist, elektrokapillar bedingt sein könnte. Neuerdings hat Girard[1]) zu diesen Vermutungen folgende Experimente hinzugefügt: Blutkörperchen können bekanntlich durch irgendwelche Säuren zum Schwellen gebracht werden[2]); nach Girard ist das gleiche durch Zusatz von ein wenig Ce^{+++} oder La^{+++} zu erreichen, und die H^+-Wirkung lässt sich durch $Fe(CN)_6^{\equiv\equiv\equiv}$, die Ce^{+++}- oder La^{+++}-Wirkung durch OH^- äquilibrieren. Ferner: suspendiert man eine Portion Blutkörperchen in isotonischer Rohrzuckerlösung, eine zweite Portion in schwach angesäuerter, eine dritte in schwach alkalischer isotonischer Rohrzuckerlösung, und verdünnt dann mit Wasser, so hämolysiert zuerst Portion 1, dann 2, dann 3. Girard betrachtet die Versuche als schlagenden Hinweis auf elektroendosmotische Strömungen zwischen Zelle und Umgebung in Analogie zu seinen Membranversuchen. Aber die Versuche sind grossenteils vieldeutig; denn für den schwellenden Einfluss der H-Ionen kann u. a. (siehe auch Kap. 12) die quellende Wirkung auf manche organische Kolloide als Analogon angeführt werden, eine entgegengesetzte Wirkung der OH-Ionen ist ebenfalls im Gebiet der Kolloide bekannt (siehe Kap. 10), und die Gegenwirkung von OH^- gegen Ce^{+++} und

[1]) Girard, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **156**, 1401 (1913); Compt. rend. de la Soc. de Biol. **74**, 520 (1913).

[2]) Hamburger, Arch. f. Physiol. 1898, 31.

La^{+++} dürfte auf der Bildung der schwerlöslichen Hydroxyde der Erden beruhen. Die Versuche bedürfen also in vieler Richtung der Vervollkommnung.

Bernstein[1]) knüpft für zellularphysiologische Konsequenzen wiederum an seine vorher erwähnten Versuche an, denen zufolge es einen „elektroosmotischen Druck" gibt. Er ist der Meinung, dass, wie bei der Pfefferschen Zelle, so auch bei der lebenden Zelle das Wasser nicht bloss osmotisch, sondern auch elektroosmotisch festgehalten wird, und dass, weil mit dem Tod die Polarisation der Plasmahaut, die elektrische Doppelschicht anscheinend schwindet (siehe Kap. 12), die Zelle auch mit dem Tod in ihrer Fähigkeit, das Wasser festzuhalten, Einbusse erleiden muss. Zum Beweis für das wirkliche Bestehen solcher Zusammenhänge führt Bernstein einige Versuche über die Grösse der Wasserverdunstung von der Oberfläche von Froschhaut, von Muskeln, von Pflanzenteilen an, nach denen in der Tat das Wasser von den lebenden Geweben fester gehalten zu werden scheint, als von toten. Es ist aber doch wohl fraglich, ob dafür nicht besser andere Gründe, als das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der „physiologischen Polarisation" der Plasmahaut anzuführen sind. So dürften in vielen Fällen die Zellen während des Lebens unter Turgeszenzdruck von Seiten der elastisch gespannten Zellhäute, der die Organe umspannenden elastischen Kapseln u. dgl. stehen (siehe S. 70), und indem im Tod die relative Undurchlässigkeit der Plasmahäute verloren geht, müsste dann unter Schwinden der Turgeszenz Lösung aus den Zellen ausgepresst und für die Verdunstung zugänglicher werden. Ferner ist sicher, dass das Absterben mancher Gewebe mit Entbindung von Quellungswasser einhergeht, indem im Tod infolge gewisser chemischer Reaktionen manche Kolloide koagulieren und dabei Wasser loslassen (siehe Kap. 15). Zum Beweis für die Existenz von elektroosmotischem Druck in den Zellen scheinen mir also die Verdunstungsversuche nicht ausreichend.

Siebentes Kapitel.

Die Kolloide.

Gegenwärtig steht das gesamte Bereich der physikalisch-chemischen Forschung etwa im selben Masse unter dem Zeichen der Kolloide, wie die Physik unter dem Zeichen der Elektronen steht. Man könnte von der heutigen Mode reden, bei der Erledigung aller möglichen Aufgaben

[1]) Bernstein, Elektrobiologie 1912, Kap. 9.

die Kolloidfragen mitzudiskutieren, wenn nicht dem Worte Mode der üble Sinn des gedankenlosen und vor allem des nicht notwendigen, nicht von selbst gegebenen Schematismus anhaftete. Aber in Wirklichkeit repräsentiert das Kolloidproblem ein wahres Kristallisationszentrum, an welches weithin verstreute und ungeordnete Tatsachen zwangsmässig und endgültig anschiessen, gerade so, wie sich die bis dahin ziemlich gesondert existierenden Erscheinungen der Elektrizitätsleitung in Metallen, Gasen und Flüssigkeiten, der Wärmeleitung, der Emission und Absorption des Lichtes nun mit der Selbstverständlichkeit der naturgesetzlichen Prozesse um die Physik der Elektronen gruppieren. Im speziellen erfährt die Biologie ungemein wertvolle Anregungen, sobald sie viele ihrer alten Fragen von dem neuen Standpunkt der Kolloidforschung aus betrachtet, und so ist jeder halbwegs mögliche Versuch nicht nur begreiflich, sondern geradezu geboten, bisher nicht vollständig begriffene Vorgänge in Kolloidvorgänge umzudeuten. Anlass genug bietet dazu die Materie des Biologen. Denn der Mikroskopiker wird täglich auf die Beschäftigung mit den Kolloiden hingewiesen, wenn er den Einfluss von Fixations-, Beiz- und auch Färbungsmitteln auf die Struktur des Protoplasmas studiert, deren Sichtbarkeit im wesentlichen auf der Sichtbarkeit von festen Kolloiden oder von Kolloidniederschlägen beruht; der medizinische Chemiker operiert besonders häufig mit den kolloiden Eiweisskörpern; wer sich mit Stoffwechselfragen abgibt, findet deren Rätsel zum guten Teil an die kolloiden Fermente gebunden, und wer heute die Analyse irgend eines physiologischen Grundphänomens versucht, der wird bemerken, dass das Protoplasma nicht umsonst zum guten Teil aus Kolloiden besteht, und dass zumal alle feineren und gröberen Membranen, welche der Sonderung und der Regulierung der biochemischen Vorgänge dienen, Kolloidmembranen sind. Auch sei hervorgehoben, dass das Studium der Immunitätsreaktionen mit der Kenntnis der Kolloideigenschaften zu rechnen hat, da die Toxine, die Antitoxine, Alexine, Präzipitine, Agglutinine und Lysine zu den Kolloiden gehören. Dieser grossen und immer noch steigenden Bedeutung gemäss sollen zunächst die Grundzüge der Lehre von den Kolloiden gezeichnet werden, bevor auf spezielle Kolloidfragen der Physiologie eingegangen wird. Die folgende Darstellung der Kolloideigenschaften ist aber weit davon entfernt, erschöpfend zu sein; selbst manche Hauptcharaktere werden nur nebenbei erwähnt. Nur das ist hervorgehoben, was zum Verständnis der physiologischen Vorgänge erforderlich ist oder erforderlich zu werden scheint[1]).

[1]) Literaturangaben über vollständigere Darstellungen d. Kolloidchemie s. S. 199.

Am leichtesten gelangt man zu einem Verständnis dessen, was die Eigenart der Kolloide ausmacht, wenn man von den Adsorptionsvorgängen ausgeht; hauptsächlich aus diesem Grunde ist die Darstellung der Adsorptionserscheinungen dem Kapitel über die Kolloide vorangestellt. Bei den Adsorptionen handelt es sich um Grenzflächenprozesse; darum haben sich die Adsorptionen am ersten bei den Suspensionen bemerkbar gemacht, d. h. bei solchen heterogenen Systemen, bei denen durch weitgehende Aufteilung, oder wie Wolfgang Ostwald[1]) es nannte, „Dispersion" des suspendierten Stoffes die Grenzflächenentfaltung zwischen „disperser Phase" und „Dispersionsmittel" eine besonders grosse ist. Denkt man sich nun bei einem suspendierten Stoff die Aufteilung weiter und weiter getrieben, so kommt man von den typischen Suspensionen, von den dispersen Systemen mit sichtbaren, wenn auch eventuell nur mikroskopisch sichtbaren Diskontinuitäten direkt zu den sog. kolloiden Lösungen oder Solen welche je nach dem Lösungs- oder Dispersionsmittel (Wasser, Alkohol) als Hydrosole, Alkosole, bei organischen Dispersionsmitteln allgemein auch als Organosole bezeichnet werden. Diese Sole sind solche dispersen Systeme, bei denen die Heterogenität nur noch mit ganz besonderen optischen Hilfsmitteln zu erkennen ist, während das gewöhnliche Mikroskop zwischen ihnen und den homogenen, den echten Lösungen keinen Unterschied mehr aufdeckt. Natürlich kann es dann keine scharfe Grenze zwischen den Suspensionen und den kolloiden Lösungen geben. Aber ebenso wenig kann man dann andererseits ohne Künstelei eine Grenze zwischen den kolloiden und den echten Lösungen ziehen, denn von der kolloiden Aufteilung der Stoffe führt ein kontinuierlicher Weg bis ins Gebiet der äussersten, der molekularen Aufteilung, wie wir sie in den homogenen Lösungen vor uns haben[2]). Deshalb ist es auch durchaus berechtigt, die echten homogenen Lösungen mit Wolfgang Ostwald durch den Ausdruck der „molekulardispersen Systeme" als auch noch in gewisser Beziehung inhomogen oder heterogen zu stempeln.

Diese sozusagen optische Definition des Kolloidzustandes, wie sie hier gegeben wurde, ist keineswegs die ursprüngliche, ebenso wenig, als ursprünglich die Grenzen zwischen den kolloiden Systemen und den anderen als so fliessend hingestellt werden, wie hier. Thomas Graham[3]), der Vater der Kolloidchemie, stellte die „zwei verschiedenen

[1]) Wolfgang Ostwald, Kolloidzeitschr. **1**, 291 (1907).

[2]) Siehe indessen S. 304ff.

[3]) Siehe hauptsächlich Th. Graham, Philosoph. Transact. **151**, 183 (1861) u. Liebigs Ann. **121**, 68 (1861).

Welten der Materie" zueinander in Gegensatz, die kristalloide und die kolloide; das wesentlichste Charakteristikum der ersten erblickte er in dem grossen Diffusionsvermögen innerhalb von Lösungen und in der Fähigkeit, sich aus Lösungen kristallinisch auszuscheiden, das Kennzeichen der zweiten sah er in ihrer Leimartigkeit, d. h. Indiffusibilität und Unfähigkeit, Kristalle zu bilden, und er nahm an, dass gewisse Stoffe immer nur als Kolloide und andere immer nur als Kristalloide auftreten. Es ist anzuerkennen, dass auch heute noch das Diffusionsvermögen ein Hauptkriterium zwischen Kristalloiden und Kolloiden ausmacht; aber es geht nicht mehr an, den Kolloiden alle Diffusionsfähigkeit abzusprechen, vielmehr gibt es hier viele Abstufungen zwischen wirklicher Indiffusibilität und einem bereits recht erheblichen Diffusionsvermögen, ebenso wie den Kolloiden nicht durchaus das Kristallisationsvermögen mangelt. Heute geht die Auffassung sogar dahin, dass jeder Stoff je nach Umständen sowohl als Kristalloid wie auch als Kolloid auftreten kann[1]).

Die hier zur ersten Umschreibung des Kolloidzustandes gewählte optische Definition hat natürlich mit der Definition von Graham Zusammenhang; es ist klar, dass bei einem gewissen mittleren Grad von Aufteilung der Materie in einem Dispersionsmittel die disperse Phase an Diffusibilität, bzw. Indiffusibilität den Partikeln einer Suspension ähnlich wird, und dass diese mittlere Aufteilung ebensowenig die Bedingungen für eine Kristallbildung erfüllt, wie die amorphen Teile einer Suspension Kristallisationsneigung zeigen.

Einige allgemeine Eigenschaften der Kolloidlösungen. Wir wollen nun zunächst daran gehen, die eben genannten allgemeinen Kennzeichen der Kolloide noch genauer zu erörtern, und dann weitere Kolloideigenschaften kennen lernen.

Optische Eigenschaften; das Tyndallphänomen. Es wurde schon gesagt, dass die kolloiden Lösungen ihre Dispersität nur noch mit besonderen Mitteln, nicht mehr mit dem Mikroskop erkennen lassen. Lässt man ein Lichtbündel durch eine feine Suspension hindurchgehen, so opalisiert diese, und das ausgestrahlte Seitenlicht erweist sich als teilweise polarisiert; die Schwingungsebene des Lichtes liegt vorwiegend senkrecht zur Richtung des einfallenden Lichtbündels. Die Polarisation rührt von der Zerstreuung an Teilchen her, welche im Verhältnis zur Wellenlänge des einfallenden Lichtes klein sind. Man bezeichnet diese Erscheinung nach ihrem Entdecker als Tyndallphänomen[2]). Auch

[1]) Siehe dazu P. P. Weimarn, Kolloidzeitschr. **6** u. **7** (1910).

[2]) Tyndall, Philosoph. Magaz. (4) **37**, 384 (1869).

die meisten kolloiden Lösungen zeigen nun das Tyndallphänomen[1]) und damit dokumentieren sie sich eben als disperse Systeme, vergleichbar den Suspensionen. Nach der Theorie dieser Erscheinungen, welche hauptsächlich von Lord Rayleigh entwickelt ist, werden bei der Zerstreuung die kurzwelligen Strahlen begünstigt, darum erscheinen feinste Suspensionen, z. B. feinste Nebel, von der Seite betrachtet, bläulich, im durchfallenden Licht in der komplementären gelbrötlichen Farbe; auch die blaue Farbe des Himmels rührt von der Zerstreuung des Lichtes an feinsten Wassertröpfchen her. Bei den Kolloidlösungen begegnet man ebenfalls gelegentlich dem bläulichen Seitenlicht, z. B. bei feinen Mastix- oder Schwefelemulsionen, auch reinstes Wasser ist bläulich und erweist sich darin, wie in anderen Eigenschaften (S. 311) als kolloide Lösung[2]), d. h. als ein disperses System, in dem die disperse Phase von Polymeren des einfachen Wassermoleküls gebildet ist. Sehr oft findet man bei den Kolloiden aber auch ganz andere und intensivere Farben, so besonders bei den Metallsolen: das kolloide Gold sieht rot, violett oder blau aus, Platin und Iridium braun, Silber rotbraun bis olivgrün. Dies hängt, wenigstens zum Teil, damit zusammen, dass bei den Leitern für die Färbung neben der Grösse der Teilchen auch das spezifische Brechungs- und Absorptionsvermögen mit in Betracht kommt; die Rayleighsche Theorie gilt nur für Isolatoren. Andererseits gibt es auch farblose Kolloidlösungen[3]).

Es wurde nun bereits gesagt, dass man von den dispersen Systemen bei weiterer Aufteilung der dispersen Phase kontinuierlich ins Gebiet der molekulardispersen Systeme, der echten Lösungen hinüberkommt. In der Tat lassen sich z. B. von Gold kolloide Lösungen verschiedenster Zerteilung und damit verschiedener Farbe herstellen, so dass man eine Skala von relativ grob disperser Zerteilung bis zu „optisch leeren“ Lösungen erhält, welche kein Tyndallphänomen mehr geben [Zsigmondy[4])]. Das Mittel, mit dem man die Dispersität so steigern kann, ist, dass man die Reduktionsreaktion, welche das metallische Gold dispers zur Ausscheidung bringt, in sehr grosser Verdünnung der reagierenden Stoffe vor sich gehen lässt (Zsigmondy). Ferner zeigen beispielsweise auch manche saure kolloide Lösungen der Kieselsäure und alkalische Kongorotlösungen kein Tyndallphänomen. Gibt es demnach kolloide Stoffe,

[1]) Picton und Linder, Journ. of the Chem. Soc. 61, 148 (1892).

[2]) Siehe dazu: Schade, Kolloidzeitschr. 7, 26 (1910).

[3]) Über den Zusammenhang von Dispersität und Färbung siehe auch Wolfgang Ostwald, Kolloidzeitschr. 10, (1912).

[4]) Zsigmondy, Zeitschr. f. Elektrochem. 12, 631 (1906).

welche im Grade ihrer Aufteilung kaum noch Kolloidität markieren, nur noch in anderen, hier zunächst noch nicht weiter namhaft zu machenden Eigenschaften, so charakterisiert es ebenso die Verwaschenheit der Grenzen zwischen den heterogenen und den homogenen Systemen, wenn man umgekehrt die Existenz echter Lösungen feststellen kann, welche das Tyndallphänomen geben. So zeigten Lobry de Bruyn und Wolff[1]), dass Lösungen von Harnstoff, Acetamid, Methyl- und Äthylalkohol zwar optisch leer sind, dass dagegen die Lösungen der höher molekularen Verbindungen Rohrzucker und Raffinose auch nach vorsichtigster Eliminierung trübender Verunreinigungen das Tyndallphänomen hervorrufen[2]).

Das ultramikroskopische Bild der kolloiden Lösungen. Ein anderes optisches Mittel, die Dispersität der kolloiden Lösungen zu erkennen, ist das Ultramikroskop von Siedentopf und Zsigmondy[3]). Bei diesem wird, wie das Schema Fig. 37 es andeutet, mit Hilfe des

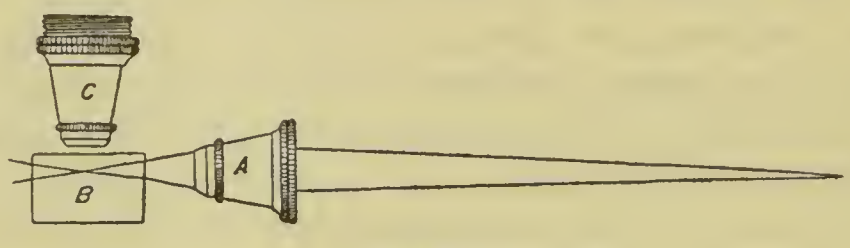


Fig. 38.

Objektivs A durch die im Trog B befindliche kolloide Lösung ein feines Lichtbündel hindurchgesandt; von jedem einzelnen Ultrateilchen wird alsdann ein Lichtkegel ungefähr senkrecht zur Einfallsrichtung des Lichtbündels abgebeugt und mit dem Mikroskop C betrachtet. Je nach der Einstellung auf die verschiedenen Ebenen der Kegel sieht man dann, den einzelnen Ultrateilchen entsprechend, verschieden grosse „Beugungsscheibchen". Während nun das gewöhnliche Mikroskop allenfalls noch suspendierte Teilchen von etwa $0{\cdot}14\ \mu = 140\ \mu\mu$, also Teilchen, die schon kleiner sind, als eine halbe Wellenlänge, nachweist, kommt man

---

[1]) Lobry de Bruyn und Wolff, Rec. trav. chim. des Pays-Bas **19**, 251 (1900) u. **23**, 155 (1904). Ferner: Spring, Bull. Acad. roy. de Belg. (3) **37**, 174 u. 300 (1899); Coehn, Zeitschr. f. Elektrochem. **15**, 652 (1909).

[2]) Dies wird jedoch neuerdings von Le Blanc bestritten (Zeitschr. f. Elektroch. **19**, 794 (1913)).

[3]) Siedentopf u. Zsigmondy, Drud. Ann. **10**, 1 (1903); Zsigmondy, Zur Erkenntnis der Kolloide. Jena 1905. Ferner: Cotton und Mouton, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **136**, 1657 (1903); Les Ultramicroscopes et les objets ultramicroscopiques, Paris 1910.

mit dem Ultramikroskop bis zu Grössen von etwa 4 $\mu\mu$ herunter und befindet sich damit bereits ziemlich nahe den molekularen Dimensionen, da der Durchmesser mittlerer Moleküle zu 0·6 $\mu\mu$ angesetzt wird (für Wasserstoff 0·1 $\mu\mu$, Alkohol 0·5 $\mu\mu$, Chloroform 0·8 $\mu\mu$, lösliche Stärke 5 $\mu\mu$). Man kann auch mit dem Ultramikroskop wieder konstatieren, dass es alle Übergänge von der groben, mikroskopisch sichtbaren Aufteilung über die kolloide Zerteilung bis zur molekularen Dispersion gibt; so lassen sich Gold [Zsigmondy[1]), The Svedberg[2])], Schwefel [The Svedberg[3])] oder Arsensulfid [Foà und Aggazzotti[4])] je nach der Reaktionskonzentration so aufteilen, dass man im Mikroskop schwebende Partikel oder im Ultramikroskop „Submikronen" wechselnder Grösse zu sehen bekommt, oder sie lassen sich bei ganz kleinen Reaktionskonzentrationen auch bis zu „Amikronen" zerteilen, deren Anwesenheit sich nur noch durch eine diffuse Helligkeit oder selbst nicht mehr durch diese verrät. In zahlreichen kolloiden Lösungen ist bereits die Anwesenheit von Submikronen festgestellt worden, auch bei Eiweiss-, Glykogen- und Gelatinelösungen, die uns hier besonders angehen; bei diesen zeigt gleichzeitig das Vorhandensein einer diffusen Opaleszenz die Gegenwart von „Amikronen" an[5]). Aber die Bezeichnung „Submikronen" und „Amikronen" umfasst nicht etwa ganz bestimmte und in $\mu\mu$ ausdrückbare Grössenordnungen, sondern die Sichtbarmachung ist von den optischen Konstanten, von Dispersionsmittel und disperser Phase abhängig. Während in Metallsolen, namentlich wegen der grossen Differenzen im Brechungsvermögen, noch Teilchen von 4 $\mu\mu$ gesehen werden können, liegt die Grenze der Sichtbarkeit bei den Hydrosolen organischer Kolloide eventuell erst oberhalb 30—40 $\mu\mu$.

Alle Submikronen befinden sich in der typisch und ideal ungeordneten „wimmelnden" und unausgesetzten Brownschen Molekularbewegung. Auch dies ist ein Beweis dafür, dass wir es hier mit einer

---

[1]) Zsigmondy, Zeitschr. f. physik. Chemie **56**, 65 (1906).

[2]) The Svedberg, Zeitschr. f. physik. Chemie **67**, 249 (1909).

[3]) The Svedberg, Kolloidzeitschr. **4**, 49 (1909). Siehe auch W. Biltz, Chemiker-Ztg. **29**, 326 (1905) u. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904).

[4]) Foà und Aggazzotti, Giorn. R. Accad. di Medicina di Torino **13**, Heft 5—6. 1907.

[5]) Michaelis, Virchows Arch. **179**, 195 (1905); Gatin-Gruzewska und Biltz, Pflügers Arch. **105**, 115 (1904); Raehlmann, Münch. med. Wochenschr. **48**, 2089 (1903); Berl. klin. Wochenschr. 1904, 186; Much, Roemer u. Siebert, Zeitschr. f. diät. u. physik. Therapie **8**, 19 u. 94 (1904). Über Ultramikroskopie von Farbstofflösungen siehe besonders Michaelis, Virchows Arch. **175**, 195 (1905), und Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909); Wo. Ostwald, Kolloidzeitschr. **10** (1912).

Aufteilung zu tun haben, welche der molekularen nahekommt. Besonders seit The Svedberg[1]) gezeigt hat, dass die Amplituden, in welchen die Teilchen eines Metallsols um ihre Mittellage schwingen, umgekehrt proportional der Teilchengrösse, umgekehrt proportional der Viskosität des Dispersionsmittels und direkt proportional der Schwingungsdauer sind, und seit sich gezeigt hat, dass dies im vollkommensten Einklang mit der Theorie der Brownschen Bewegung ist, welche von Smoluchowski[2]) und Einstein[3]) aus der kinetischen Gastheorie abgeleitet wurde, seitdem ist nicht nur aus den ultramikroskopischen Befunden an den kolloiden Lösungen der kinetischen Theorie der Wärme sowie der Atomistik eine mächtige Stütze erwachsen[4]), sondern es ist auch die Angliederung und Einordnung der bis vor kurzem noch recht geheimnisvollen kolloiden Systeme zwischen die geläufigen Systeme der mechanischen Suspensionen und der echten, homogenen Lösungen wesentlich erleichtert worden[5]).

Nach all diesen Ergebnissen der optischen Untersuchungen kann es nicht wundernehmen, wenn die typischen Kennzeichen der echten Lösungen, wie sie aus van 't Hoffs Theorie herzuleiten sind, gerade so deutlich oder gerade so undeutlich bei den kolloiden Lösungen zu finden sind, wie es ihrer Zwitterstellung entspricht. Stets ist bei kolloiden Lösungen das Vorhandensein von osmotischem Druck, von Gefrierpunktserniedrigung, Siedepunktserhöhung, Diffusionsbestreben nur mit Mühe festzustellen, und es ist immer wieder lebhaft darüber gestritten worden, ob die kolloiden Lösungen überhaupt Lösungen sind oder nur „Pseudolösungen", denen nur akzidentell, durch gelöste „Verunreinigungen" u. a., schwache Kennzeichen der echten Lösungen anhaften, bis eben durch die optischen Untersuchungen zwar die Zwitter-

[1]) The Svedberg, Zeitschr. f. Elektroch. **12**, 853 u. 909 (1906); Kolloidzeitschr. **7**, 1 (1910).

[2]) Smoluchowski, Drud. Ann. **21**, 756 (1906).

[3]) Einstein, Drud. Ann. **17**, 549 (1905); **19**, 371 (1906); Zeitschr. f. Elektroch. **13**, 41 (1907); **14**, 235 (1908).

[4]) Siehe auch: Perrin, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **146**, 967; **147**, 530 (1908); **149**, 549 (1909), und The Svedberg, Zeitschr. f. physik. Chemie **74**, 738 (1910).

[5]) Noch auf einem anderen Wege ist von The Svedberg der kontinuierliche Übergang von den dispersen zu den molekulardispersen Systemen bewiesen worden Kolloidzeitschr. **4**, 168 u. **5**, 318 (1909); Zeitschr. f. physik. Chemie **67**, 105 u. 251 (1909); er zeigte, dass, wenn man ein Kolloid, z. B. Eisenoxyd, durch das mehrmals genannte Mittel der Reaktionsverdünnung feiner und feiner zerteilt, die Lichtabsorption mehr und mehr abnimmt und demjenigen Absorptionswert zustrebt, welcher bei molekulardisperser Verteilung vorhanden ist.

natur der kolloiden Lösungen festgelegt wurde, aber damit auch gleichzeitig bewiesen war, dass prinzipiell jede Kolloidlösung, als nur graduell von einer molekulardispersoiden Lösung verschieden, die Lösungskennzeichen aufweisen muss, wenn auch nur andeutungsweise[1]).

Die optische Definition des Kolloidzustandes ist darum bisher diejenige, welche in der Praxis am meisten befriedigt; denn — um ein dem Biologen naheliegendes Beispiel zu wählen — wenn etwa durch die Untersuchungen von Schade und Boden (siehe S. 125) gezeigt ist, dass in den übersättigten Lösungen von Harnsäure im Serum Harnsäuretröpfchen auftreten, die je nach den Herstellungsbedingungen bald mikroskopische Dimensionen haben, bald ultramikroskopische, um eventuell sich ins Gebiet des Amikronischen hinein zu verlieren, so genügt, wie alles weitere zeigen wird, dieser eine Befund, auch wenn sonstige Kennzeichen der Kolloidität nicht deutlich sind, um die genannten übersättigten und dabei doch stabilen Harnsäurelösungen ins Gebiet der kolloiden Lösungen zu verweisen.

Wir wollen nun der Reihe nach betrachten, wie weit durch möglichst exakte Messungen sich an den kolloiden Lösungen noch die Eigenschaften der Lösungen im Sinn der van't Hoffschen Theorie nachweisen lassen.

Diffusionsvermögen der Kolloide. Nach van't Hoff und Nernst ist es der osmotische Druck, welcher die Diffusion gelöster Stoffe aus der Lösung ins reine Lösungsmittel bewirkt (S. 43). Der osmotische Druck ist aber eine Funktion der molekularen Konzentration, also der Anzahl der in der Volumeinheit gelösten Teilchen. Bei der relativ groben Zerteilung der Stoffe in den kolloiden Lösungen ist darum die treibende Kraft der Diffusion nur eine kleine. Dennoch wird seit langem behauptet, dass Kolloide, z. B. Eiweiss, ein, wenn auch ganz geringes Diffusionsvermögen haben. Neue sorgfältige Messungen an Eiweisskörpern und an anderen organischen Kolloiden, besonders an Enzymen, welche von R. O. Herzog und Kasarnowski[2]) durchgeführt wurden, haben die alten Angaben, die zum Teil schon auf Graham und Stefan zurückgehen, bestätigt. Die von Herzog und Kasarnowski gefundenen Diffusionskonstanten $\left(\frac{qcm}{sec} \cdot 10^7\right)$ liegen etwa zwischen 3

[1]) Auf ganz verschiedenen Wegen ist durch Berechnung und Messung festgestellt worden, dass in einer 1 Mol in 1 Liter enthaltenden Lösung $6{\cdot}1 \cdot 10^{23}$ Teilchen vorhanden sind. Da in einer kolloiden Goldlösung im höchsten Fall der Gehalt an Gold 1 g pro 1 Liter beträgt, so folgt, dass bei einer Teilchengrösse von 1 $\mu\mu$ Durchmesser der Molengehalt nur gleich $2 \cdot 10^{-5}$, also der osmotische Druck nur gleich $4{\cdot}5 \cdot 10^{-4}$ Atm. ist.

[2]) R. O. Herzog u. Kasarnowski, Zeitschr. f. Elektrochem. **13**, 538 (1907), Biochem. Zeitschr. **11**, 172 (1908).

und 7, während, wie wir früher (S. 44) sahen, die Diffusionskonstanten mancher Kristalloide etwa 50—100 betragen (siehe auch Kap. 13). Es liegt nun durchaus auf der gleichen Linie, wie schon eine ganze Anzahl der erwähnten Tatsachen, wenn wir auch hier wieder der Feststellung begegnen, dass ein und derselbe Stoff in seinem Diffusionsvermögen variiert. Picton und Linder[1]) stellten z. B. eine Reihe von Arsensulfidlösungen her; bei den einen fehlte das Diffusionsvermögen, bei den anderen war es vorhanden, obgleich die Sulfidteilchen von Filtern zurückgehalten wurden, bei wieder anderen bestand Diffusibilität neben Filtrierbarkeit; wir haben hierin offenbar wieder die Dokumente verschiedener Dispersionsgrade.

Ein Einwand gegen die Unzweideutigkeit der gemessenen Diffusionskonstanten muss aber Erwähnung finden. Wir werden sehen, dass, gerade so wie alle suspendierten Partikel (S. 234), auch die Kolloidteilchen fast immer eine elektrische Ladung führen, welche von der Adsorption von Ionen irgendwelcher Elektrolyte herrührt. Gegeben seien nun etwa negativ geladene Kolloidteilchen, so kann man in ihnen zusammen mit der entsprechenden in der Ladung überschüssigen Menge positiver, nicht adsorbierter Ionen einen dissoziierten Elektrolyten mit unverhältnismässig massigen Anionen erblicken, und wendet man dann auf ihn die Theorie der Elektrolytdiffusion von Nernst an, so kommt man zu der Vorstellung, dass bei der Diffusion der Kolloide zunächst nur die zu ihnen gehörigen freien, beweglichen Ionen diffundieren, und dass in dem dadurch entstehenden elektrostatischen Feld die Kolloidteilchen nachgezogen werden.

Der Gefrierpunkt kolloider Lösungen. Die landläufigste Charakterisierung eines flüssigen Systems als einer echten Lösung ist die Feststellung ihres Gefrierpunktes. Man findet nun auch bei den kolloiden Lösungen die üblichen Gefrierpunktserniedrigungen gegenüber dem reinen Lösungsmittel, aber die Werte sind meist erstens ausserordentlich klein, der Fehlergrenze nahe, und zweitens sind sie nicht, wie es bei den echten Lösungen der Fall ist, den Konzentrationen genau proportional[2]). Beides ist oft den schon genannten zufälligen Verunreinigungen zugeschrieben worden; es ist in der Tat auch schwer, die letzten Beimengungen etwa von Elektrolyten aus manchen Kolloidlösungen zu entfernen[3]), und sorgfältigst gereinigtes Glykogen z. B. soll nach Gatin-Gružewska[4]) auch wirklich keine Gefrierpunktserniedrigung mehr verursachen. Aber wie dem auch sein mag, auf alle Fälle ist die kryo-

[1]) Picton und Linder, Journ. of Chem. Soc. **67**, 63 (1895).

[2]) Siehe z. B. Starling, Journ. of Physiol. **19**, 322 (1896).

[3]) Siehe z. B. die Angaben von Macallum [Proc. Roy. Soc. Ser. B **76**, 217 (1905)] über die grosse Schwierigkeit, aus Eiweiss alle Chloride zu entfernen. Ferner Whitney und Blake, Journ. Amer. Chem. Soc. **26**, 1339 (1904).

[4]) Gatin-Gružewska, Pflügers Archiv **103**, 282 (1904). Siehe aber auch: Bottazzi und d'Errico, ebenda **115**, 359 (1906).

skopische Methode überhaupt nicht sehr geeignet, um über die Lösungseigenschaften der kolloiden Systeme etwas Genaues zu erfahren. Denn alle Kolloide entsprechen Stoffen mit sehr hohem Molekulargewicht, und die absoluten Konzentrationen der Lösungen müssen darum sehr hohe sein, wenn Δ auch nur wenige Tausendstelgrade betragen soll; nehmen wir z. B. das Molekulargewicht der Eiweisskörper zu 30000 an, so kann eine ganz reine 10%ige Lösung nur etwa $0{\cdot}006^0$ Δ aufweisen. Die Methode ist also zu unempfindlich[1]), und es hat deshalb auch wenig Zweck, zu versuchen, mit Hilfe der Gefriermethode das Molekulargewicht von Eiweiss, Stärke, Dextrin, Glykogen u. a. zu ermitteln[2]).

Osmotischer Druck kolloider Lösungen. Viel brauchbarer für die Charakterisierung der kolloiden Lösungen ist die direkte Bestimmung des osmotischen Druckes; denn erstens zeigt dieselbe Lösung, welche den Gefrierpunkt nur um einen Hundertstelgrad erniedrigt, schon einen in Quecksilber gemessenen Druck von 100 mm, einen in Wasser gemessenen Druck von mehr als 1 m, und zweitens kann man sich hier oft von dem Einfluss der bei den Gefrierpunktsbestimmungen so sehr zu fürchtenden Verunreinigungen unabhängig machen. Viele tierische Membranen, Membranen aus Gelatine, Pergament, Kollodium und anderen organischen Substanzen sind nämlich einerseits undurchlässig für die Kolloide, andererseits durchlässig für Salze und andere echt gelöste Stoffe, welche als Verunreinigungen in Frage kommen können; es ist also hier viel leichter, für die Messung des osmotischen Druckes, welchen die Kolloide entfalten, geeignete Membranen zu finden oder herzustellen, als bei der entsprechenden Messung an Kristalloiden (S. 8). Nach dem Gesagten ist es klar, dass es nicht einmal notwendig ist, die besonders oft als Verunreinigungen fungierenden Elektrolyte zu entfernen. Man hat sich früher vielfach damit abgemüht, und zum Schluss hat man dann erlebt, dass das Kolloid jenseits eines gewissen Grades der Reinigung ausfiel. So wurde erkannt, dass für viele Kolloide gilt, was etwa für die Globuline lange bekannt ist, dass die Beständigkeit ihrer Lösungen direkt die Anwesenheit einer gewissen Menge von „Verunreinigungen“ zur Bedingung hat; die verschiedenen Ursachen, die dafür in Betracht kommen, werden später besprochen werden. Es beweist also nicht, dass man sich dem wahren, von einem Kolloid bedingten Druckwert mehr und mehr annähert, wenn man ein mit einer Kolloidlösung gefülltes

[1]) Moore und Roaf, Biochem. Journ. 2, 34 (1906).

[2]) Siehe dazu: Sabanejew u. Alexandrow, Journ. russ. phys.-chem. Ges. 2, 7 (1891); Gladstone u. Hibbert, Phil. Magaz. 28, 38 (1889).

Osmometer in reines Wasser einsetzt und nun beobachtet, dass der anfänglich angezeigte osmotische Druck mehr und mehr sinkt; zwar kann dies von dem allmählichen Herausdiffundieren störender Beimengungen herrühren, aber zugleich kann sich in dieser Weise auch der Übergang des Kolloids aus dem gelösten in den ungelösten Zustand äussern. Will man sich von zufälligen kleinen Beimengungen unabhängig machen, so ist es darum oft bequemer, innerhalb und ausserhalb des Osmometers einen Elektrolyten bis zur gleichen Konzentration extra noch zuzusetzen; ein konstanter osmotischer Druck, der alsdann vom Osmometer angegeben wird, kann dann nur vom Kolloid herrühren. Allerdings ist der Druckwert, wie wir gleich sehen werden, dann oft von dem zugesetzten Elektrolyten, seiner Art und seiner Konzentration mit abhängig. Man kann aber auch das Kolloid während der Druckmessung unter seinen bis dahin existierenden sozusagen natürlichen Bedingungen konservieren, wenn man wie Starling[1]) verfährt, welcher den osmotischen Druck der Serumeiweisskörper bestimmen wollte und zu dem Zweck erst Serum unter Druck durch ein Gelatinefilter filtrierte, welches alles Eiweiss zurückhielt, und dann das Filtrat als Aussenflüssigkeit für das mit Serum beschickte Osmometer verwendete[2]). Freilich ist man auch dann nicht ganz sicher, ob Aussen- und Innenflüssigkeit sich allein durch den Kolloidgehalt der letzteren unterscheiden, da das Filter bei der Passage der Lösung als Adsorbens gewirkt haben kann (Lottermoser)[3]). Aber selbst wenn zunächst eine kleine Ungleichheit in bezug auf die filtrierbaren, echt gelösten Bestandteile vorhanden ist, so muss man eben den Ausgleich abwarten, d. h. abwarten, bis sich ein konstanter Druckwert eingestellt hat.

So gelingt es also durch mancherlei, für den einzelnen Fall besonders ausgewählte Kunstgriffe, den osmotischen Druck von Kolloidlösungen zu messen. Duclaux[4]) fand z. B. bei Lösungen von kolloidem Eisenhydroxyd verschiedener Konzentration gegen deren durch Kollodium abgepresste „Intermizellarflüssigkeit“ folgende Druckwerte:

% $Fe(OH)_3$	Druck in cm Wasser
1·08	0·8
2·04	2·8
3·05	5·6
5·35	12·5
8·86	22·6

[1]) Starling, Journ. of physiol **24**, 317 (1899).

[2]) Siehe auch Duclaux, Journ. chim. phys. **5**, 40 (1907) u. **7**, 405 (1909); Kolloidzeitschr. **3**, 126 (1908).

[3]) Lottermoser, Zeitschr. f. physik. Chem. **60**, 458 (1907).

[4]) Duclaux, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **140**, 1544 (1905).

Besonders kompliziert, aber auch besonders interessant und wichtig für die Physiologie werden die Verhältnisse, wenn, wie so häufig, das Kolloid ausgesprochen elektrisch geladen ist, d. h. wenn es als Elektrolyt auftritt, dessen eines Ion Kolloidcharakter trägt. Derartigen „Kolloidelektrolyten“ (W. Biltz) sind wir bereits früher begegnet (S. 139); Eiweiss kann z. B. das Verhalten amphoterer Elektrolyte zeigen, wie sich u. a. darin äusserte, dass es in Gegenwart von Säure als Anion, in Gegenwart von Lauge als Kation auftritt. In Gegenwart von *HCl* bildet sich also sozusagen ein „Albuminiumchlorid“ mit dem Anion Cl^- und dem kolloiden Kation $HAlb^+$. Wird nun ein solcher Kolloidelektrolyt durch eine tierische Membran von Wasser getrennt, so erhalten die osmotischen Verhältnisse insofern ein besonderes Gepräge, als die Membran undurchlässig ist für das kolloide Ion, durchlässig für das nicht kolloide Ion; letzteres ist etwa für das eben genannte Beispiel daraus zu folgern, dass die tierische Membran für *NaCl* in verdünnter Lösung glatt durchlässig ist, also Na^+ sowohl wie Cl^- passieren lassen muss; ersteres ergäbe sich direkt daraus, dass Eiweiss sich jenseits der Membran mit Reagentien nicht nachweisen liesse. Aber trotz der Durchlässigkeit der Membran kann nun auch das Cl^- nicht jenseits der Membran aufgefunden werden; denn indem das Cl^-, seiner Dfifusionstendenz folgend, die Membran passiert, treten starke elektrostatische Zugkräfte von seiten der von der Membran zurückgehaltenen Eiweissionen auf, welche ein irgendwie nennenswertes, bis ins Empfindlichkeitsbereich der üblichen Cl^--Reagentien reichendes Auswandern verhindern. Wir haben hier also ähnliche Verhältnisse, wie bei der freien Elektrolytdiffusion, wo infolge des Voraneilens der geschwinderen Ionensorte auch ein Potentialgefälle auftritt. Oder noch vergleichbarer sind die Verhältnisse mit den Potentialsprüngen an Elektroden, welche aus dem elektrolytischen Lösungsdruck der Metallionen resultieren; denn hier wie bei den Membranen liegt das Potentialgefälle dauernd an derselben Stelle der Grenzfläche fest. Diese „Membranpotentiale“ sollen uns aber erst später beschäftigen (s. Kap. 12). Hier taucht die Frage auf: wie gross ist, osmometrisch gemessen, der osmotische Druck einer Kolloidelektrolytlösung? Entspricht er der molekularen Konzentration der kolloiden Ionen oder der gesamten Konzentration der Ionen, also derjenigen, für die die Membran permeabel, sowie derjenigen, für die sie impermeabel ist?

Die Frage ist zunächst experimentell behandelt worden, z. B. auf folgende Weise: Kongorot ist das Natriumsalz einer zweibasischen, hochmolekularen kolloiden und deshalb nicht dialysierenden Farbstoffsulfo-

säure. Leitfähigkeitsmessungen bei verschiedener Konzentration lehren, dass das Salz in wässeriger Lösung etwa wie ein starker Elektrolyt dissoziiert. Trotzdem ist der mit einem Pergament- oder Kollodium-Osmometer gemessene osmotische Druck nach den übereinstimmenden Angaben von Bayliss[1]), von W. Biltz und v. Vegesack[2]) und von Donnan und Harris[3]) nur etwa so gross, wie wenn in der Lösung undissoziierte Moleküle von Kongorot vorhanden wären. Diese scheinbar einander widersprechenden Tatsachen können entweder so in Korrelation gebracht werden, dass man annimmt, dass den osmotischen Druck allein die nicht dialysierenden Kongorotanionen erzeugen, deren Zahl bei vollständiger Dissoziation mit der der ursprünglich undissoziiert vorhandenen Moleküle übereinstimmt, oder indem man annimmt, dass die Verkleinerung eines Teils der Moleküle infolge der Dissoziation ungefähr durch Assoziation beim übrigen Teil kompensiert wird. Zugunsten der zweiten Ansicht, welche ja vielleicht zunächst nicht sehr plausibel klingt, weil die angenäherte Kompensation von Assoziation und Dissoziation ein merkwürdiger Zufall wäre, kann man anführen, dass die Assoziation keineswegs bloss Hypothese ist, sondern ebenso bestimmt in der Kongorotlösung zustandekommt, wie die Dissoziation. Wenn man nämlich die osmotischen Versuche über einen längeren Zeitraum ausdehnt, am besten unter öfterem Wechsel des Aussenwassers, so findet man, dass nur innerhalb eines gewissen Zeitintervalls der osmotische Druck dem normalen Molekulargewicht entspricht, später aber absinkt, wobei die Farblösung im Osmometer einen anderen Farbenton annimmt. Wir werden sehen, dass dies in der Tat auf Farbstoffaggregation beruht infolge eines Prozesses, der vielleicht für die Physiologie erhebliches Interesse gewinnen wird, der sog. „Membranhydrolyse“ (siehe S. 271). Auf alle Fälle gehen die Meinungen heute noch darüber auseinander, welche der beiden Erklärungen für die Grösse des bei den Kongorotlösungen gefundenen osmotischen Drucks die richtige ist; das kann hier jedoch nicht weiter erörtert werden.

Wichtiger für uns ist, dass zur Klärung der Sachlage osmotische Druckmessungen ausgeführt wurden, bei denen der Lösung im Osmometer oder der Aussenlösung oder auch beiden leicht diffundierende Elektrolyte, wie z. B. *NaCl*, zugesetzt wurden. Es ergaben sich dabei auffallende Verteilungsgleichgewichte zwischen Aussen- und Innen-

[1]) Bayliss, Proc. Roy. Soc. Ser. B **81**, 269 (1909); Kolloidzeitschr. **6**, 23 (1910).

[2]) W. Biltz (mit v. Vegesack) Zeitschr. f. physik. Chem. **68**, 357 (1909). **73**, 481 (1910); **77**, 91 (1911); **83**, 625 (1913).

[3]) F. G. Donnan und Harris, Transact. of the Chem. Soc. **99**, 1554 (1911).

elektrolyt, deren Theorie neuerdings von Donnan[1]) entwickelt wurde. Wartet man nämlich nach dem Zusatz von Kochsalz zu dem osmotischen System Kongorot—Membran—Wasser die Neueinstellung des Gleichgewichtes ab, so zeigt sich, dass der osmotische Druck, welcher von dem Kolloidelektrolyten entwickelt wird, geringer geworden ist, und umso geringer, je grösser die *NaCl*-Konzentration. Z. B. fanden Donnan und Harris (l. c.):

$^1/_{25}$-norm. *NaCl*	82 mm Druck
$^1/_{50}$ „ „	131 „ „
$^1/_{100}$ „ „	191 „ „
$^1/_{200}$ „ „	259 „ „
reines Wasser	365 „ „

Man könnte ja zunächst einen Augenblick erwarten, dass der *NaCl*-Zusatz gar keinen Einfluss ausüben wird, weil sich das *NaCl* als leicht diffundierender Stoff gleichmässig auf Aussen- und Innenraum verteilen wird, so dass Aussen- und Innendruck vonseiten des Kochsalzes sich aufheben. Findet man dann aber den Druckabfall, so liegt die Annahme am nächsten, dass die Dissoziation des Kolloidelektrolyten durch das Salz mit gleichem Kation Na^+ zurückgedrängt ist (siehe S. 117). Dies ist aber nicht der Fall; denn setzt man das Kochsalz in entsprechender Konzentration direkt, ausserhalb eines Osmometers, zu der Kongorotlösung hinzu, so zeigt sich, dass die Abnahme der Leitfähigkeit des Kongorots nur sehr geringfügig ist, nicht grösser, als überhaupt bei einem starken Elektrolyten unter den gleichen Verhältnissen. Tatsächlich beruht die Drucksenkung auch auf etwas ganz anderem, nämlich darauf, dass das Kochsalz gar nicht bis zur Konzentrationsgleichheit auf beiden Seiten der Membran ins Osmometer hineingeht, sondern dass ein Kochsalzdefizit auf der Seite des Kongorots zustandekommt; das Kongorot „verdrängt" das Kochsalz zum Teil in die Aussenlösung. Die beobachtete Drucksenkung bedeutet also auch gar keine Veränderung des Kongorots, sondern es wird dessen osmotischer Druck zum Teil durch einen osmotischen Zug des Kochsalzes in der Gegenrichtung aufgehoben. Wie gesagt, hat Donnan hierfür die Theorie entwickelt; hier kann nur das Resultat gegeben werden: Unter den vereinfachenden Annahmen der vollständigen Dissoziation des Kolloidelektrolyten *NaR* und des Elektrolyten *NaCl* sowie der Gleichheit der Volumina von Aussen- und Innenlösung gilt für die Verteilung des *NaCl*, dass:

$$\frac{[NaCl]-x}{x} = \frac{[NaR]+[NaCl]}{[NaCl]}$$

[1]) Donnan, Zeitschr. f. Elektrochemie **17**, 572 (1911).

ist, wenn $[NaR]$ und $[NaCl]$ die ursprünglichen molekularen Konzentrationen von NaR und $NaCl$ zu den beiden Seiten der Membran, und wenn x die Konzentration des nach NaR hinübergewanderten $NaCl$ bedeutet. $\frac{[NaCl]-x}{x}$ ist also das Verteilungsverhältnis des $NaCl$ im „Membrangleichgewicht". Die folgende Tabelle gibt einige zahlenmässige Ausdrücke für das Aussehen der Membrangleichgewichte:

1.	2.	3.	4.	5.		6.	7.	8.
$[NaR]$	$[NaCl]$	$\frac{[NaR]}{[NaCl]}$	$\frac{[NaCl]-x}{x}$	Innenlösung enthält $[NaR]$	$[NaCl]$	Aussenlös. enthält $[NaCl]$	Scheinbar. osmot. Konzentr. von NaR	Osmot. Druck von NaR scheinbar vermindert auf
0·01	1	0·01	1·01	0·01	+ 0·497	0·503	0·004	40%
0·1	1	0·1	1·1	0·1	0·476	0·524	0·052	52
1	1	1	2	1	0·33	0·66	0·67	67
1	0·1	10	11	1	0·0083	0·0917	0·92	92
1	0·01	100	101	1	0·0001	0·0099	0·99	99

Es ist ersichtlich, dass, sobald die Konzentration des Kolloidelektrolyten mit dem nicht dialysierfähigen Anion R^- erheblich über die $NaCl$-Konzentration überwiegt, der merkwürdige Fall eintritt, dass trotz exquisiter Permeabilität der Membran für das $NaCl$ dieses fast ganz in die Aussenlösung herausgedrängt wird (Kolonne 4). Dieses von der Theorie geforderte Verhalten ist, wie schon gesagt wurde, experimentell bestätigt, auch insofern, als dieselben Gleichgewichte sich einstellen, mag man das $NaCl$ der Kongorotlösung innen oder dem Wasser aussen zusetzen; man kann mit Donnan daher auch sagen, dass unter den gegebenen Umständen die Membran sich so verhält, als wäre sie nur in einer Richtung für das $NaCl$ durchlässig. Kolonne 7 und 8, die aus Kolonne 5 und 6 berechnet sind, geben Rechenschaft darüber, dass und um wieviel infolge der ungleichmässigen Verteilung des $NaCl$ der osmotische Druck des NaR scheinbar durch den $NaCl$-Zusatz verringert wird; man sieht, wie in Übereinstimmung mit dem vorher zitierten Versuch von Donnan und Harris der scheinbare osmotische Druck des Kongorots prozentisch umso mehr verkleinert werden muss, je höher die $NaCl$-Konzentration.

Fast noch wichtiger ist der Fall, dass nicht, wie in dem eben erörterten Beispiel, dem Kolloidelektrolyten ein Elektrolyt mit einem gleichnamigen Ion gegenübergestellt wird, sondern ein Elektrolyt mit ungleichnamigen Ionen, also dem Kongorot z. B. KCl. Im Gleichgewicht

wird sich dann auf der einen Seite alles R^- befinden, aber K^+, Cl^- und auch Na^+ werden auf beiden Seiten vorhanden sein müssen; denn K^+ und Na^+ können sich gegenseitig austauschen. Unter den vorher genannten vereinfachenden Annahmen ergibt die Theorie diesmal:

$$\frac{x}{[KCl]-x} = \frac{[Na^+]_1}{[Na^+]_2} = \frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = \frac{[Cl^-]_2}{[Cl^-]_1} = \frac{[NaR]+[KCl]}{[KCl]}.$$ [1])

Dies bedeutet, wie leicht zu berechnen ist, folgende Verteilungsgleichgewichte:

$[NaR]:[KCl]$	$K+$		$Na+$		$Cl-$	
	innen	aussen	innen	aussen	innen	aussen
0·1 : 1	0·5	0·5	0·05	0·05	0·5	0·5
1 : 1	0·66	0·33	0·66	0·33	0·33	0·66
10 : 1	0·90	0·10	9·2	0·8	0·1	0·90
100 : 1	0·99	0·01	99	1	0·01	0·99

Wieder ergeben sich also sehr merkwürdige Verhältnisse, sobald der Kolloidelektrolyt an Konzentration sehr überwiegt; dann gehen z. B. 99% vom K^+ in die NaR-Lösung hinein und 1% bleibt in der Aussenlösung, und umgekehrt geht vom Cl^- nur 1% hinein und 99% bleiben draussen. Das Kation des Aussenelektrolyten wird also bei dialysierunfähigem Anion des Innenelektrolyten von diesem stark „angezogen", das Anion „abgestossen".

Kehren wir nunmehr zu dem Thema der Messung des osmotischen Druckes der Kolloidelektrolyte zurück, so ergibt sich aus der Existenz der eben beschriebenen Membrangleichgewichte, dass eine genaue Messung in Gegenwart eines zweiten Elektrolyten, der etwa zum Zweck der Paralysierung ungewollter „verunreinigender" Beimengungen absichtlich zugesetzt wurde, nicht möglich ist. Wenn wir dann andererseits zu der Messung an den möglichst reinen wässerigen Lösungen übergehen, so erstehen der Messung abermals Schwierigkeiten durch die Erscheinung der bereits erwähnten „Membranhydrolyse". Es ist erforderlich, auch auf diese hier noch kurz einzugehen.

Angenommen der Kolloidelektrolyt NaR sei das Natriumsalz einer relativ schwachen Säure HR, so wird NaR in Wasser etwas hydrolytisch gespalten (siehe S. 128) und ein Gleichgewicht resultieren:

$$\frac{[HR].[NaOH]}{[NaR].[HOH]} = k.$$

Bei äusserster Verdünnung wird dies Gleichgewicht naturgemäss ganz

[1]) Der Index 1 neben den eckigen Klammern deutet die Innenlösung, der Index 2 die Aussenlösung an.

nach der Seite der Hydrolyseprodukte *HR* und *NaOH* verschoben sein. Aber bei gegebener endlicher *NaR*-Konzentration mag der Grad der Hydrolyse, also die Konzentration an OH^- und an freier undissoziierter Säure *HR* nur kleine Werte betragen. Erfolgt diese Hydrolyse nun aber im Osmometer und befindet sich aussen reines Wasser, so wird *NaOH* herausdialysieren, das gestörte Gleichgewicht wird sich danach im Sinn fortschreitender Hydrolyse neu einstellen, und wenn das Aussenwasser öfter gewechselt wird, so wird das *Na*-Salz schliesslich völliger Hydrolyse unterliegen[1]). Die Membran verstärkt also hier die Hydrolyse, und diese „Membranhydrolyse" ist der Grund, warum häufig der osmotische Druck der Lösungen von Kolloidelektrolyten, nachdem er im Osmometer ein Maximum erreicht hat, hinterher wieder mehr und mehr sinkt, bei Farblösungen eventuell, wie auch in dem früher (S. 268) erwähnten Fall, unter Verfärbung, indem die freie undissoziierte Säure *HR* als schwerlösliche Verbindung ausfällt. Erfahrungsgemäss kann man aber in solchen Fällen die osmotische Drucksenkung hintanhalten, wenn man dem Aussenwasser etwas *NaOH* zusetzt; da auf die Weise die hydrolytische Spaltung verringert wird, so ist der Einfluss vollkommen begreiflich.

So weit an dieser Stelle von den Kolloidelektrolyten, auf die wir des öfteren später zurückkommen müssen. Wenden wir uns nun wiederum dem osmotischen Druck der gewöhnlichen Kolloide zu, so müssen wir auch da auf den Einfluss von Salzzusätzen zu sprechen kommen. Lillie[2]) hat zuerst gezeigt, dass der osmotische Druck z. B. von Eiweiss oder von Gelatine nicht unabhängig davon ist, ob dem Lösungsmittel Wasser ein Neutralsalz in der gleichen Konzentration aussen und innen zugesetzt ist; vielmehr zeigt sich, dass die Neutralsalze den osmotischen Druck der Kolloide verringern, und zwar jedes Salz in charakteristischem Ausmass und umso mehr, je höher die Konzentration. Die folgende Tabelle nach Lillie gibt dafür ein Beispiel:

1·6% Albumin

Salzzusatz	Druck in mm *Hg*
— — —	29·6
$^1/_{48}$-norm. *LiCl*	8·3
„ *NaCl*	7·2
„ NH_4Cl	6·2
„ $(NH_4)_2SO_4$	4·8

[1]) Siehe hierzu Donnan, Zeitschr. f. Elektrochemie **17**, 572 (1911); W. Biltz l. c. und Bayliss l. c.

[2]) Lillie, Americ. Journ. of physiology **20**, 127 (1907). Siehe hierzu ferner: Moore u. Parker ebenda **7**, 261 (1902); Moore u. Roaf, Biochem. Journ. **2**, 34 (1906), Adamson u. Roaf ebenda **3**, 422 (1908); Roaf, Quarterly Journ. Exper. Physiol. **3**, 75 u. 171 (1910).

Als Ursache könnte man eine Dispersitätsverringerung annehmen; der Druckabfall wäre dann also das erste Zeichen einer beginnenden Ausflockung (siehe dazu S. 319). Auf alle Fälle werden wir später erfahren, dass die Neutralsalze in der gleichen Reihenfolge fällend wirken wie sie hier den osmotischen Druck beeinflussen. So mag sich auch erklären, dass, wenn Eiweiss wiederholt mit Ammonsulfat ausgesalzen und immer wieder aufgelöst wird, es durch zunehmende Dispersitätsverminderung schliesslich osmotisch ganz unwirksam wird. Jedenfalls gelangte Reid[1]) bei seinen Bemühungen, ganz reines Eiweiss für osmotische Messungen herzustellen, schliesslich zu einem Präparat, welches im Osmometer ganz inaktiv war.

Unter den vorhandenen Messungen des osmotischen Druckes von Eiweisslösungen sind von diesen Störungen oder Komplikationen von seiten der Elektrolyte vielleicht am ersten die Untersuchungen von Hüfner und Gansser[2]) an Hämoglobin frei und deshalb noch besonders erwähnenswert. Hüfner hat nämlich unter der Voraussetzung, dass 1 Molekül Hämoglobin 1 Molekül *CO* bindet, und dass 1 Molekül Hämoglobin 1 Atom Eisen enthält, aus der Elementaranalyse das Molekulargewicht des Hämoglobins berechnet; auf beide Weisen kommt man ungefähr zu dem Wert 16700. Hüfner und Gansser haben sodann den osmotischen Druck einer ganzen Reihe möglichst reiner Lösungen von Pferde- und Rinderhämoglobin gemessen und aus Druck und Konzentration ebenfalls das Molekulargewicht berechnet; sie fanden als Mittel mehrerer ziemlich übereinstimmender Werte für Rinderhämoglobin 16321, für Pferdehämoglobin 15115[3]). Es scheint danach, als ob hier Lösungen vorliegen, welche man mit gleich viel Recht zu den dispersen wie zu den molekulardispersen Systemen zählen kann. Wir hätten hier also ein Beispiel für den kontinuierlichen Übergang von Grahams zwei Welten der Materie ineinander. Übrigens kann man sich diesen Übergang besonders gut auch so veranschaulichen, dass man eine Reihe verwandter Stoffe, nach ihrem Molekulargewicht geordnet, auf ihre Lösungseigenschaften hin vergleicht, wie Krafft[4]), Mayer, Schaeffer und Terroine[5]) und Donnan und Potts[6]) es mit den Natriumsalzen

[1]) Reid, Journ. of physiol. **31**, 438 (1904).

[2]) Hüfner u. Gansser, Arch. f. Physiol. 1907, 209. Siehe auch Roaf, Journ. of physiol. **38**, 1909.

[3]) Siehe hierzu auch S. 110, ferner Kap. 15.

[4]) Krafft, Ber. d. chem. Ges. **29**, 1328 (1896).

[5]) A. Mayer, G. Schaeffer u. Terroine, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **146**, 484 (1908).

[6]) Donnan u. Potts, Kolloidzeitschr. **7**, 208 (1910).

der Fettsäuren getan haben; man findet alsdann, dass die Salze mit wachsender *C*-Kette in verschiedenster Hinsicht deutlicher und deutlicher den Kolloidcharakter hervorkehren[1]).

Filtration und Ultrafiltration kolloider Lösungen. Auch die Filtrierbarkeit kolloider Lösungen kann uns über ihren Dispersitätsgrad aufklären, sie kann bald zeigen, dass eine Lösung näher mit den Suspensionen verwandt ist, und bald, dass sie eher den homogenen Lösungen entspricht. Schon Picton und Linder fanden, dass es Arsensulfidlösungen gibt, welche ein Filter glatt passieren, während aus anderen Lösungen desselben Stoffes das Kolloid vom Filter zurückgehalten wird. Das erinnert durchaus an die ganz landläufige Erfahrung der Analytiker, dass Niederschläge mit grobem Korn gut vom Filter zurückgehalten werden, während feinkörnige Niederschläge durch seine Poren hindurchgehen. Und wirklich handelt es sich auch bei den kolloiden Lösungen oft um solche Dimensionsverschiedenheiten in der dispersen Phase, welche die Filtrierunterschiede bedingen. So ist, dem ultramikroskopischen Befunde nach, Berliner Blau meist viel gröber dispers als Hämoglobin, und dem entspricht, wie Bechhold[2]) gezeigt hat, dass eventuell aus einem schmutziggrünen Gemisch von kolloidem Berliner Blau und kolloidem Hämoglobin allein das letztere in schön roter Lösung durchs Filter durchfiltriert, während das Blau auf dem Filter liegen bleibt. Oder es gelingt nach Bechhold, durch Zentrifugieren einer Kollargollösung verschiedene Fraktionen zu erhalten, in denen die Dispersität des Silbers stetig abnimmt, und zu zeigen, dass entsprechend die Filtrierbarkeit stetig zunimmt. Umgekehrt muss es dann auch möglich sein, durch geeignete Sätze von Filtern verschiedener Porosität eine ganze Anzahl von Kolloiden verschiedener Dispersität voneinander zu trennen, bzw. aus der jeweiligen Filtrierbarkeit ein Mass für die Korngrösse zu gewinnen, also bis zu einem gewissen Grad die ultramikroskopische Untersuchung zu ersetzen oder zu ergänzen; dies Prinzip ist von Bechhold[3]) zu einer „Methode der Ultrafiltration" ausgearbeitet worden. Die „Ultrafilter" von Bechhold bestehen aus Filtrierpapier, das mit Eisessigkollodium oder mit Gelatine getränkt wird;

[1]) Ein gutes Beispiel hierfür geben auch die Farbstoffe: Siehe Krafft u. Preuner, Ber. d. chem. Ges. **32**, 1620 (1899); Höber u. Chassin, Kolloidzeitschr. **3**, 78 (1908); Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909); Teague u. Buxton, Zeitschr. f. physik. Chem. **60**, 479 (1907); W. Biltz, Festschr. f. van Bemmelen 1910. Siehe ferner über den osmotischen Druck der Dextrine: W. Biltz, Zeitschr. f. physik. Chem. **83**, 683 (1913). Siehe auch S. 217.

[2]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 257 (1907).

[3]) Bechhold, loc. cit. u. ebenda **64**, 328 (1908).

ersteres wird durch Eintauchen in Wasser, letzteres durch Formalin gehärtet, die Porenweite wird hauptsächlich durch Änderungen der Konzentration an Kollodium oder an Gelatine variiert. Die Filtration wird in besonderen Apparaten[1]) unter bestimmtem Druck vorgenommen. In der Tat konnte nun Bechhold mit Sätzen von Filtern verschiedener Porosität zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Filtrierbarkeit und ultramikroskopischer Teilchengrösse nicht zu leugnen ist. Aus einer Zusammenstellung von Bechhold über die Reihenfolge der Filtrierbarkeiten ist z. B. folgende Tabelle zu bilden:

Suspensionen	1% Hämoglobinlösung
Berliner Blau	Serumalbumin
Platinsol	Protalbumosen
Koll. Eisenoxyd	Koll. Kieselsäure
Kaseïn (in Milch)	Deuteroalbumosen *A*
Koll. Arsensulfid	Deuteroalbumosen *B*
Kollargol	Dextrin
1% Gelatinelösung	Kristalloide

Die Metallsole, welche sich im Ultramikroskop gewöhnlich als richtige Suspensionen erweisen, stehen also am Anfang der Reihe; die organischen Kolloide, welche, nach dem ultramikroskopischen Bild zu urteilen, viele Amikronen bilden, vielleicht zum Teil auch echt gelöst sind, stehen dagegen am Ende und ordnen sich zudem in ihrer Filtrierbarkeit nach Mass der Komplexität ihrer Teilchen; nach der Tabelle kann man also durch Ultrafiltration die Eiweisskörper von ihren kolloiden Spaltlingen, den Albumosen, trennen, und auch die letzteren noch in Untergruppen zerlegen[2]).

Es braucht aber wohl kaum gesagt zu werden, dass natürlich nicht allein die Dispersität über die Filtrierbarkeit entscheidet; vielmehr sind vor allem Einflüsse der Adsorption vorauszusehen, und es kann zunächst direkt wundernehmen, dass überhaupt ein Parallelismus zwischen Teilchengrösse und Filtrierbarkeit herauskommt. Es liegt dies zum Teil daran, dass manche der von Bechhold untersuchten Kolloide in der Tat sehr wenig adsorbierbar sind; das gilt vor allem für die kolloiden Metalle, aber auch für Albumine. Andererseits wurden z. B. die in die Tabelle nicht aufgenommenen Enzyme sowie viele Immunkörper und Farbstoffe, wie Bechhold selbst angibt, vom Filtermaterial stark adsorbiert. —

---

[1]) Siehe auch Burian, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 767 (1910).

[2]) Zur Bestimmung der absoluten Teilchengrösse durch Ultrafiltration siehe ebenfalls Bechhold, loc. cit., ferner Hatschek, Kolloidzeitschr. **7**, 81 (1910).

Einteilung der Kolloide in Suspensionskolloide und hydrophile Kolloide. Bevor wir nun zur Erörterung weiterer Kolloideigenschaften übergehen, ist es zweckmässig, eine Trennung der Kolloide in zwei Gruppen vorzunehmen, in die Suspensionskolloide (Höber) oder Suspensoide (v. Weimarn) und in die hydrophilen Kolloide (Perrin), Emulsionskolloide (Wolfgang Ostwald) oder Emulsoide (v. Weimarn). Zur Begründung der Namen soll zunächst nichts weiter gesagt werden, als dass die Suspensionskolloide durchaus den typischen Suspensionen, wie etwa einer Kohlesuspension, zu vergleichen sind, nur dass die Zerteilung des Suspendierten feiner ist; es sind also überall ganz scharfe Grenzen, mit denen Dispersionsmittel und disperse Phase voneinander geschieden sind. Im Gegensatz dazu haben wir es bei den hydrophilen oder Emulsionskolloiden mit weniger ausgesprochener Heterogenität zu tun; die disperse Phase enthält selbst auch das Dispersionsmittel, sie ist also z. B. für das Dispersionsmittel Wasser „hydrophil", sie bekommt durch diese Aufnahme des flüssigen Dispersionsmittels selbst mehr oder weniger den Charakter einer Flüssigkeit, so dass diese kolloiden Lösungen darin an Suspensionen von Flüssigkeiten in Flüssigkeiten, an „Emulsionen" erinnern. Was wichtiger ist, ist aber, dass durch diese Hydrophilie auch die Grenzen zwischen Dispersionsmittel und disperser Phase unscharf werden, dass die beiden Phasen wahrscheinlich mehr oder weniger kontinuierlich ineinander übergehen. Die hauptsächlichsten Merkmale, an denen Suspensionskolloide und hydrophile Kolloide zu unterscheiden sind, sind die, dass die Lösungen der ersteren ungefähr die Oberflächenspannung des Wassers und eine geringe innere Reibung haben, und dass kleine Elektrolytmengen die disperse Phase aus ihnen niederschlagen, und zwar irreversibel; das Gegenteil gilt von den hydrophilen Kolloiden, ihre Lösungen haben eine verminderte Grenzflächenspannung, sind viskös, relativ wenig elektrolytempfindlich, und die durch die Elektrolyte bewirkte Fällung ist reversibel. Für die Praxis ist das Kriterium der Reversibilität oft besonders handlich; deshalb werden die beiden Gruppen der Kolloide von Zsigmondy auch als irreversible und als reversible Kolloide unterschieden. Zwischen den beiden Gruppen gibt es zahlreiche Übergänge.

Die Suspensionskolloide. Den ausgesprochenen Charakter der Suspensionskolloide findet man bei vielen anorganischen Stoffen. Unter ihnen sind die bekanntesten die Sulfide und die Hydroxyde von Schwermetallen, As_2S_3, Sb_2S_3, $Fe(OH)_3$, $Al(OH)_3$ u. a.; diese werden gewöhnlich durch passende chemische Reaktionen im Kolloidzustand dargestellt. Ausserdem werden besonders häufig die Metalle selbst im Kolloidzustand

untersucht; die entsprechend feine Zerteilung wird entweder auch hier durch chemische Reaktion, d. h. durch geeignete Reduktionsmittel erreicht, oder durch Zerstäubung im elektrischen Flammenbogen, den man innerhalb des Dispersionsmittels herstellt [Bredig[1]), The Svedberg[2])].

Für das Verständnis der Kolloidreaktionen sowie der Kolloidzustandsänderungen, von denen bisher noch kaum die Rede war, die aber alsbald sowohl vom physikochemischen wie vom physiologischen Standpunkt aus unser ganzes Interesse fordern werden, haben nun besonders die elektrischen Eigenschaften der Suspensionskolloide die höchste Bedeutung; wir wollen darum zunächst mit ihnen in der Erörterung der Kolloideigenschaften fortfahren.

Elektrische Eigenschaften. Es wurde schon einmal gesagt, dass die Kolloidteilchen, gerade so wie die Teilchen einer gröberen Suspension, fast immer elektrisch geladen sind; Linder und Picton[3]) waren die ersten, welche dies feststellten, indem sie zeigten, dass im Potentialgefälle gewisse Kolloide zur Kathode und andere zur Anode gehen. Whitney und Blake[4]), Burton[5]) u. a. massen die Wanderungsgeschwindigkeit und fanden sie in einem Gefälle von 1 Volt pro cm zu ungefähr $10 - 40 \cdot 10^{-5}$ cm/sec, mochte es sich um ein positives oder um ein negatives Kolloid, um grössere oder um geringere Dispersität handeln. Diese Geschwindigkeit ist ungefähr die gleiche wie die der Ionen; so ist z. B. die absolute Wanderungsgeschwindigkeit für Na^+ $46 \cdot 10^{-5}$, für Ag^+ $58 \cdot 10^{-5}$, für Cl^- $68 \cdot 10^{-5}$[6]). Die suspensionskolloiden Teilchen sind also zugleich den Körnern einer Suspension und den Ionen vergleichbar.

Linder und Picton haben auch zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die Richtung der elektrischen Überführung der Kolloide, welche man übrigens, wie die aller Suspensionen, auch als Kataphorese (S 235) bezeichnen kann, oft in deutlicher Beziehung zu der chemischen Natur des Kolloides steht. So wandern z. B. zur Kathode alle kolloiden Metallhydroxyde, wie die Hydroxyde von Eisen, Silber, Zirkon, Thor,

[1]) Bredig, Zeitschr. f. angew. Chemie 1898, 951 u. Zeitschr. f. Elektrochem. 4, 514 u. 547 (1898).

[2]) The Svedberg, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3616 (1905); 39, 1705 (1906). Ferner: Die Methoden der Herstellung kolloider Lösungen anorganischer Stoffe. Dresden 1909.

[3]) Linder u. Picton, Journ. Chem. Soc. 67, 63 (1895).

[4]) Whitney u. Blake, Journ. Amer. chem. Soc. 26, 1339 (1904).

[5]) Burton, Phil. Mag. (6) 11, 425 (1904).

[6]) Nach Nernst, Theoret. Chemie. 7. Aufl. (1913) 399.

Cer, Aluminium, Chrom u. a.[1]); kathodische Konvektion zeigen auch die kolloiden basischen Farbstoffe[2]), zur Anode gehen andererseits Säuren, wie Kieselsäure, Zinnsäure, Gerbsäure, Mastix sowie die Sulfosäurefarbstoffe. Ganz etwas ähnlichem sind wir nun bereits bei den typischen Suspensionen begegnet (S. 243); auch da zeigte sich, dass die basischen Stoffe positiv, die sauren negativ geladen zu sein pflegen, ja zum Teil handelt es sich sogar hier und dort um dieselben Stoffe, welche einerseits grob dispers, andererseits kolloid dispers mit der gleichen Art Ladung auftreten. Dort wurde als Hauptgrund für das Auftreten dieser Ladungen angesehen, dass von den an und für sich schwer bis unlöslichen basischen Körpern wenigstens einige der leicht löslichen *OH*-Ionen abdissoziieren, indem sie einen positiv geladenen Komplex zurücklassen, und dass umgekehrt die sauren Körper einige *H*-Ionen in Lösung senden und dementsprechend die negative Ladung annehmen. Dasselbe Erklärungsprinzip können wir natürlich auch hier anwenden, das im Grunde genommen kein anderes ist als das, mit welchem wir uns die elektrischen Eigenschaften der Elektrolytlösungen klar machen. Wir kommen also wiederum dazu, die Teilchen einer suspensionskolloiden Lösung gerade so, wie diejenigen einer gewöhnlichen Suspension, als Analoga von Ionen aufzufassen. Damit ist zugleich gesagt, dass eine kolloide Lösung, in der man, etwa ultramikroskopisch, die Kataphorese der dispersen Phase beobachtet, selbstverständlich keine freien positiven oder negativen Ladungen führt; man sieht allerdings mit dem Ultramikroskop meist bloss einsinnig geladene Partikel, aber auch die gegensinnig geladenen sind vorhanden, nur sind sie molekulardispers und darum unsichtbar. Eine Kolloidlösung verhält sich also wie eine Elektrolytlösung, in der entweder Anionen oder Kationen exorbitant gross sind[3]).

Ein Zusammenhang zwischen dem Ladungssinn eines Kolloides und seinem chemischen Charakter ist aber durchaus nicht immer ersichtlich; es ist z. B. nicht ohne weiteres einzusehen, warum die Schwermetallsulfide und vor allem, warum Platin, Gold, Iridium negative Sole bilden; ausser oder an Stelle der Diffusionspotentiale müssen hier noch andere Potentiale in Frage kommen. Nun haben wir es zweifellos bei den Kolloiden höchstens ganz selten mit chemisch reinen Stoffen zu

---

[1]) Siehe dazu W. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904).

[2]) Kathodisch ist auch das Hämoglobin. Siehe dazu u. a. Walker u. Marshall, Journ. Amer. Chem. Soc. **35**, 820 (1913). — Siehe dagegen Bottazzi, Arch. di Fisiol. **11**, 397 (1913) (Anm. bei der Korrektur).

[3]) Billiter, Drud. Ann. **11**, 902 u. 937 (1903); Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 314 (1903).

tun, sondern die disperse Phase ist vom Dispersionsmittel her durch Adsorption „verunreinigt"; bei der Genese der Kolloide durch chemische Reaktion zwischen verschiedenen Stoffen ist eigentlich immer Gelegenheit zur Adsorption, mindestens zur Adsorption der Ausgangsstoffe, gegeben, dazu prädisponiert die enorme Oberflächenentfaltung in den dispersen Systemen geradezu zur Adsorption, und da unter den Ausgangsstoffen sich meist auch Elektrolyte befinden, so wird die Adsorption zur Ausbildung von Adsorptionspotentialen führen können [Henri und Mayer][1]), wie wir sie früher auch bei den typischen Suspensionen kennen gelernt haben (S. 238). Die Tatsache der „Verunreinigung" ist durch zahlreiche Analysen erhärtet. Schon seit Graham ist z. B. bekannt, dass kolloides $Fe(OH)_3$ von seiner Bildung her stets Chlor enthält, As_2S_3 enthält H_2S, Ni_2O_3 Na und V_2O_5 NO_3. Aus den Untersuchungen von Lottermoser[2]) am Jodsilbersol geht ausserdem hervor, dass die „Verunreinigungen" für die Bildung des Kolloidsystems sogar nötig sind; denn äquivalente Mengen von $AgNO_3$ und KJ geben kein Sol, sondern eine Fällung, vielmehr ist ein kleiner Überschuss des einen der beiden Salze notwendig, damit kolloide Zerteilung zustande kommt, und in der kolloiden Phase von AgJ ist dann NO_3, bzw. K nachzuweisen. Hierauf werden wir später (S. 293) noch genauer zu sprechen kommen. Aber auch, dass es sich wirklich um Adsorptionsvorgänge hierbei handelt, ist mehrfach gezeigt worden. So verteilt sich nach Biltz[3]) arsenige Säure auf kolloides $Fe(OH)_3$, nach Lottermoser (loc. cit.) $AgNO_3$ auf kolloides AgJ, nach Duclaux[4]) Chlor auf $Fe(OH)_3$ entsprechend der Adsorptionsisotherme $\frac{x}{m} = ac^{\frac{1}{n}}$. Es spricht also vieles dafür, dass die elektrische Ladung der Kolloidteilchen auch auf Adsorptionspotentiale zurückgeführt werden kann. Will man alsdann den Vergleich zwischen den Teilchen und den Ionen weiter aufrecht erhalten, so würde man die Teilchen als hochkomplexe Ionen und die kolloiden Lösungen als Lösungen besonders kompliziert konstituierter Elektrolyte aufzufassen haben, wie es vor allen Jordis[5]) und Duclaux[6])

[1]) Henri u. Mayer, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **139**, 974 (1904).

[2]) Lottermoser u. Rothe, Zeitschr. f. physik. Chemie **62**, 359 (1908); ferner Lottermoser, Kolloidzeitschr. **2**, Suppl. I, S. IV (1908); ebenda **6**, 78 (1910).

[3]) Biltz, Zeitschr. f. Elektroch. **10**, 669 (1904); Journ. chim. phys. **7**, 569 (1909).

[4]) Duclaux, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **143**, 296 (1906).

[5]) Jordis, Ber. physik.-med. Soz. Erlangen **36**, 47 (1904); Zeitschr. f. Elektroch. **10**, 509 (1904) u. **11**, 285 (1905); Kolloidzeitschr. **2**, 361 (1908) u. **3**, 13 (1908).

[6]) Duclaux, Journ. chim. phys. **7**, 407 (1909); Kolloidzeitschr. **7**, 73 (1910), ferner Malfitano, Zeitschr. f. physik. Chemie **68**, 232 (1909).

betont haben, indem sie die „Verunreinigungen“ als „konstitutiv“ und „aktiv“ hinstellten; ein wesentlicher Unterschied gegen die Ionen bestände nur darin, dass, entsprechend dem Verlauf der Adsorptionsisotherme, die Zusammensetzung der Kolloidteilchen eine wechselnde ist, keine Zusammensetzung nach stöchiometrischen Verhältnissen.

Wenn danach ein gewisses Quantum von Elektrolyten (in gewöhnlichem Sinn) zu den beinahe regelmässigen Bestandteilen einer suspensionskolloiden Lösung gehört, so ist doch zu betonen, dass es sich immer nur um sehr kleine Mengen handelt. Die Leitfähigkeit der suspensionskolloiden Lösungen ist daher stets ganz gering und übertrifft oft kaum diejenige von reinem Wasser[1]). Ja, nennenswerte Mengen von Elektrolyt sind sogar direkt mit der Stabilität der Lösungen unvereinbar; es wurde ja bereits gesagt, dass schon relativ kleine Mengen Elektrolyt die disperse Phase ausfällen. Diese wichtige Reaktion soll nun in ihren Einzelheiten erörtert werden.

Elektrolytfällung der Suspensionskolloide. Setzt man zu einer suspensionskolloiden Lösung ein gewisses Quantum eines starken Elektrolyten hinzu, so vermindert sich erstens die Wanderungsgeschwindigkeit der Kolloidteilchen; um dies zu illustrieren, reproduziere ich die Tabelle von S. 237 nach den Versuchen von Burton[2]) an Silberteilchen oder jetzt präziser gesagt: an einem Silbersol mit Silbersubmikronen:

Zusatz von $Al_2(SO_4)_3$ in Millimol pro Liter	Wanderungsgeschwindigkeit	Stabilität
0	$-22{\cdot}4 \cdot 10^{-5}$	lange stabil
0·0052	— 7·2	nach einigen Stunden ausgefallen
0·0140	+ 5·9	dgl.
0·0284	+ 13·8	ca. 4 Tage stabil

Man sieht, wie hier der erste geringe Zusatz von Aluminiumsulfat die Wanderungsgeschwindigkeit verkleinert. Damit Hand in Hand geht nun zweitens eine Verringerung der Beständigkeit, wie die Tabelle in ihrer dritten Kolonne gleichfalls lehrt. Bei weiterem Elektrolytzusatz kann es dann — unter welchen Umständen, werden wir später sehen — zu einer Umkehr der Wanderungsrichtung, also zu einer Änderung des Ladungssinnes kommen, wobei die Stabilität zunächst noch klein bleibt, und bei noch grösserem Elektrolytzusatz nimmt dann die Geschwindigkeit, ebenso wie die Beständigkeit wieder zu.

[1]) Siehe Picton u. Linder, Journ. of chem. Soc. **71**, 568 (1897); Billiter, Zeitschr. physik. Chem. **45**, 307 (1903) u. **51**, 129 (1905); Duclaux, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **140**, 1468 (1905); Kolloidzeitschr. **3**, 126 (1908) und viele andere.

[2]) Burton, Philos. Mag. (6) **12**, 472 (1906).

Der isoelektrische Punkt. Genaue Versuche haben gezeigt — was zuerst von Hardy[1]) angedeutet wurde —, dass die Stabilität am geringsten im „isoelektrischen Punkt" ist d. h. dann, wenn die Ladung gleich Null, also auch die Wanderungsgeschwindigkeit gleich Null ist. Sehr schön zeigt dies z. B. der folgende Versuch von Michaelis und Rona[2]): Diese verwendeten als suspensionskolloide Lösung eine stark verdünnte Lösung von dialysiertem und dann durch Hitze denaturiertem Hühnereiweiss. Dasselbe kann durch Salze, besser durch Säuren ausgefällt werden, und es zeigt sich, dass eine bestimmte, ganz geringfügige Säure- oder richtiger: H^+-Konzentration optimal wirkt. Wenn man z. B. nach dem früher (S. 117) besprochenen Prinzip durch Mischung von schwachen Säuren mit ihren zugehörigen Salzen sich mehrere Serien von Lösungen mit abgestuftem H^+-Gehalt herstellt, so findet man, dass das denaturierte Eiweiss jedesmal am schnellsten und stärksten ungefähr bei $[H^+] = 0{\cdot}3 \,.\, 10^{-5}$ ausflockt. Bei dieser selben H^+-Konzentration ist das Eiweiss, soweit sich das bei der nicht sehr grossen Empfindlichkeit der kataphoretischen Überführungsversuche beurteilen lässt, isoelektrisch. Die folgende Tabelle illustriert das Gesagte durch ein Beispiel:

Optimum der Flockung		Kataphorese im Gemisch Acetat + Essigsäure	
Acetat + Essigsäure	$[H^+] = 0{\cdot}34 \,.\, 10^{-5}$	Bei $[H^+] = 0{\cdot}09 \,.\, 10^{-5}$	negativ
Propionat + Propionsäure	0·37	$0{\cdot}7 \,.\, 10^{-5}$	0
Butyrat + Buttersäure	0·32	$0{\cdot}9 \,.\, 10^{-5}$	positiv
Lävulinat + Lävulinsäure	0·28		

Beobachtet man die Koagulation mikroskopisch und ultramikroskopisch, so findet man[3]), dass in einer Lösung mit Amikronen nach dem wirksamen Elektrolytzusatz zuerst Submikronen auftauchen; diese wachsen dann durch Aneinanderlagerung zu grösseren Konglomeraten heran, wobei gleichzeitig allmählich die Brownsche Molekularbewegung schwindet; die Konglomerate erlangen dann mikroskopische Dimensionen und schliesslich senken sich isoelektrische Partikel zu Boden.

Regeln der Elektrolytfällung. Es erhebt sich nun die Frage, wie dieser ganze Vorgang erklärt werden kann. Eine Antwort darauf ist

[1]) Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900).

[2]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **27**, 38 (1910); ferner Michaelis u. Mostynski ebenda **24**, 79 (1910). Siehe auch Seite 329.

[3]) Siehe: Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **87**, 1911 (1905); A. Mayer, Schaeffer u. Terroine, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **145**, 918 (1907); Perrin, Ann. chim. phys. (8) **18**, 89 (1909).

erst möglich, nachdem wir uns über die sehr verschiedene Wirksamkeit der einzelnen Elektrolyte als Flockungsmittel orientiert haben; als Beispiel dafür diene zunächst die am gründlichsten studierte Ausflockung des Arsensulfids nach Freundlich[1]):

Fällungswerte für das negative suspensionskolloide As_2S_3 in Millimol pro Liter

$\frac{K_3\text{-Citrat}}{3}$	> 240	$MgCl_2$	0·717
		$MgSO_4$	0·810
K-Acetat	110	$CaCl_2$	0·649
$LiCl$	58·4	$SrCl_2$	0·635
$NaCl$	51·0	$Ba(NO_3)_2$	0·687
KNO_3	50·0	$ZnCl_2$	0·685
KCl	49·5	$UO_2(NO_3)_2$	0·642
$\frac{K_2SO_4}{2}$	65·6	$\{Co(NH_3)_5Cl\}\,Cl_2$	0·55
NH_4Cl	42·3	$AlCl_3$	0·093
HCl	30·8	$Al(NO_3)_3$	0·095
$\frac{H_2SO_4}{2}$	30·1	$\frac{Ce_2(SO_4)_3}{2}$	0·092
Guanidinnitrat	16·4	YCl_3	0·073
Strychninnitrat	8·0	$GdCl_3$	0·080
Anilinchlorid	2·52	$In(NO_3)_3$	0·082
Morphinchlorid	0·425	$\{Co(NH_3)_6\}\,Cl_3$	0·082
Neufuchsin	0·114		

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, dass die Fällungskraft der einzelnen Elektrolyte in der Tat ausserordentlich differiert; es fällt aber auch gleich auf, dass die Unterschiede gesetzmässige sind. Vor allem ist hervorstechend, dass hier die Kationen für das Fällungsvermögen der Elektrolyte entscheidend sind, und zwar nach Massgabe ihrer Wertigkeit; die Salze mit einwertigem Kation sind im allgemeinen viel weniger wirksam, als die mit zweiwertigem, und diese wieder weniger wirksam, als die mit dreiwertigem Kation. Eine Ausnahme bilden nur die organischen Kationen, welche trotz Einwertigkeit grosse Fällungskraft besitzen. Die Beschaffenheit des Anions ist dagegen einigermassen gleichgültig; höchstens ist zu bemerken, dass die organischen Anionen die Fällungskraft ihres Kations vermindern.

Das vollkommene Spiegelbild zu diesem gegenseitigen Verhalten von Kolloid und Elektrolyt findet man bei der Untersuchung von positiven Suspensionskolloiden. Hier entscheidet in erster Linie die

[1]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chem. **73**, 385 (1910); **44**, 135 (1903); Freundlich u. Schucht ebenda **80**, 564 (1912). Für das Fällungsvermögen der dreiwertigen Kationen siehe auch Mines, Journ. of physiol. **42**, 309 (1911).

Wertigkeit des Anions, und wieder sind es unter den einwertigen Anionen die organischen, welche trotz ihrer Einwertigkeit starke Flockung erzeugen (siehe z. B. über die Fällung von $Fe(OH)_3$ S. 284).

Es kehrt sich bei diesen Reaktionen also der Einfluss der elektrischen Ladungen auffallend stark hervor, die chemischen Eigenschaften der beteiligten Stoffe treten hinter ihren physikalischen mehr oder minder zurück, und dadurch erhalten diese Fällungsreaktionen bei den Kolloiden ein ganz eigenartiges Gepräge. Bei den echten chemischen Reaktionen sind wir es viel eher gewohnt, jede Reaktion als einen Sonderfall zu betrachten; hier gelten allgemeine Regeln, nämlich vor allem erstens der Satz, der von Hardy[1]) zuerst aufgestellt wurde, dass die Flockung der positiven Kolloide hauptsächlich von den Anionen, die der negativen Kolloide hauptsächlich von den Kationen abhängt, und zweitens die schon vor langer Zeit von H. Schulze[2]) aufgestellte Regel, dass die Fällungskraft der wirksamen Ionen eine Funktion ihrer Wertigkeit oder der Zahl der elektrischen Ladungen ist, die sie führen. Natürlich kommen ausser diesen zwei Hauptregeln auch noch andere bestimmende Momente mit in Betracht, und diese sollen nun noch genauer erörtert werden; der besondere Einfluss der organischen Ionen wurde ja übrigens schon hervorgehoben.

Da ist erstens noch zu erwähnen, dass die Stärke der Elektrolyte bei ihrem Fällungsvermögen mitspricht. Ein gutes Beispiel dafür ist ein Versuch von Hardy[3]) über die Fällbarkeit des negativen Mastix durch Säuren von verschiedener Stärke. Es zeigte sich, dass Säurelösungen von der gleichen spezifischen Leitfähigkeit ungefähr die gleiche Fällungskraft besitzen; da nun wegen der grossen Wanderungsgeschwindigkeit des H-Ions die Leitfähigkeit der Säuren wesentlich durch die H^+-Konzentration bestimmt ist, so kann man aus dem Ergebnis den Schluss ziehen, dass in den ausflockenden Säurelösungen gleich viel Ionen enthalten sind trotz grösster Verschiedenheit der molekularen Konzentrationen:

Fällungswerte in Millimolen p. l.		Spezif. Leitfähigkeit bei 18°.
CH_3COOH	735·3	$12{\cdot}6 \cdot 10^{-13}$
$^1/_2$ $(COOH)_2$	9·09	14·4
$^1/_2$ H_2SO_4	4·35	13·2
HCl	3·85	14·5
HNO_3	3·85	14·3

[1]) Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900).

[2]) H. Schulze, Journ. f. prakt. Chemie **25**, 431 (1882) u. **27**, 320 (1884).

[3]) Hardy, Journ. of. physiol. **24**, 301 (1899).

Ferner ist bemerkenswert, dass unter den einwertigen Kationen ausser den organischen auch das *H*-Ion und die Schwermetallkationen, wie Ag^+, sich durch besonders grosse Fällungskraft gegenüber den negativen Solen, durch besonders geringe Fällungskraft gegenüber den positiven Solen auszeichnen, und dass auf der anderen Seite unter den einwertigen Anionen ausser den organischen auch das *OH*-Ion eine entsprechend grosse Wirksamkeit aufweist. Dies ist, abgesehen von der Tabelle S. 282, aus folgenden zwei Beispielen nach Freundlich[1]) zu ersehen:

Fällungswerte für negatives *Pt*-Sol:		für positives $Fe(OH)_3$-Sol.	
NaOH	130 Millimol	*NaCl*	300 Millimol
NaCl	2·5	*Na*-Formiat	56
KCl	2·2	*Na*-Salizylat	20
$AgNO_3$	0·22	Na_2SO_4	0·8

Sodann ist festgestellt, dass auch die zweiwertigen Kationen untereinander nicht die gleiche Flockungsfähigkeit besitzen. Nach Bechhold[2]) und Neisser und Friedemann[3]) besteht hier ein Zusammenhang mit der Grösse der elektrolytischen Lösungsdrucke, also mit den Werten für die Tendenz der Metalle, in den Ionenzustand überzugehen, bzw. in ihm zu verharren (siehe S. 159). Das Fällungsvermögen der zweiwertigen Kationen nimmt nach den genannten Autoren ab in der Reihenfolge:

$$Hg > Pb > Cu > Cd > Ni > Co > Ba > Mg,$$

die elektrolytischen Lösungsdrucke folgen (nach S. 161) einander in der Reihe:

$$Hg,\ Cu,\ Pb,\ Ni,\ Co,\ Cd,\ Mg,\ Ba^4).$$

Endlich sei die Hardysche Regel vom überwiegenden Einfluss entgegengesetzt geladener Bestandteile aufeinander noch durch einige besondere Beispiele illustriert. Wir sahen soeben, dass gegenüber einem negativen Sol die Säuren gleicher spezifischer Leitfähigkeit, also gleicher H^+-Konzentration gleich wirksam sind, ein Dokument dafür, dass es hier auf die *H*-Ionen als Fällungsmittel ankommt. In der folgenden Tabelle ist dieser Versuch von Hardy noch einmal reproduziert und ihm ein Versuch über die Wirksamkeit derselben Säuren gegenüber dem positiven $Fe(OH)_3$ zur Seite gestellt:

---

[1]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie 73, 385 (1910).

[2]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie 48, 406 (1904).

[3]) Neisser u. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 19.

[4]) Siehe auch: Buxton u. Shaffer, Zeitschr. f. physik. Chemie 57, 47 (1906), und Porges u. Neubauer, Biochem. Zeitschr. 7, 152 (1907).

Fällungswerte für negativen Mastix		Spez. Leitf. (18°).10^{13}	Fällungswerte für positives $Fe(OH)_3$		Spez. Leitf. (18°).10^{13}
CH_3COOH	735·3	12·6	HCl	555·5	1650
$^1/_2\,(COOH)_2$	9·09	14·4	HNO	500	1589
$^1/_2\,H_2SO_4$	4·35	13·2	$^1/_2\,H_2SO_4$	2·0	6·8
HCl	3·85	14·5	$^1/_2\,(COOH)_2$	2·0	3·4
HNO_3	3·85	14·3	$^1/_3$ Zitronensäure	0·75	[0·7]

Also gerade diejenigen Säuren, welche wegen ihres reichlichen Abdissoziierens von H^+ auf das negative Mastix die stärkste Wirkung ausüben, nämlich Salz- und Salpetersäure, wirken auf das positive Eisenhydroxyd wegen der Einwertigkeit ihrer Anionen am wenigsten, während die schwächer dissoziierenden Säuren mit mehrwertigen Anionen hier bei weitem die Oberhand gewinnen[1]).

Hardys Regel macht es auch verständlich, dass die β-Strahlen des Radiums positive Kolloide, z. B. Eisenhydroxyd oder Magdalarot, koagulieren, während sie negative Kolloide, wie Silber oder Anilinblau, in Lösung lassen[2]).

Damit haben wir nun die Hauptregeln kennen gelernt, nach denen sich die einzelnen Elektrolyte in ihrem flockenden Einfluss voneinander unterscheiden, und wir können nun auf die Frage zurückkommen, wie die Elektrolytfällung der Suspensionskolloide zu erklären ist.

Elektrolytfällung der Suspensionskolloide und Adsorption. Vor allem von Freundlich[3]) ist darauf hingewiesen und durch seine ausgezeichneten experimentellen Studien auch gezeigt worden, dass zunächst einmal ein auffallender Zusammenhang zwischen der Fällungskraft der Elektrolyte, bzw. ihrer Ionen und deren Adsorbierbarkeit existiert. Wir brauchen nur die im vorange-

[1]) Siehe auch: Henri, Lalou, Mayer u. Stodel, Compt. rend. Soc. de Biol. **55**, 1666 (1903).

[2]) Siehe dazu: Hardy, Proc. Physiol. Soc. 1903; Henri u. Mayer, Compt. rend. Soc. de Biol. **57**, 33 (1904); Dreyer u. Hanssen, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **145**, 234 (1907); Jorissen u. Woudstra, Kolloidzeitschr. 8, 8 (1911). Siehe hierzu auch Versuche über das Ausflocken von Kolloiden an Elektroden, z. B. W. Biltz, Zeitschr. f. Elektrochemie **14**, 567 (1908); ferner Fichter, Kolloidzeitschr. 8, 1 (1911).

[3]) Siehe hauptsächlich: Freundlich, Kolloidzeitschr. 1, 321 (1907), Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 385 (1910), und Kapillarchemie, Leipzig 1909; Ishizaka Zeitschr. f. physik. Chem. **83**, 97 (1913); Freundlich und Schucht, ebenda **85**, 641 (1913).

gangenen Kapitel aufgezählten Tatsachen zu rekapitulieren, um dies zu bemerken.

Es stellte sich dort erstens heraus, dass von negativ geladenen Partikeln besonders positive, von positiv geladenen Partikeln besonders negative Ionen aufgenommen werden (S. 245, auch S. 236), wir haben also ein Analogon zur Hardyschen Regel.

Zweitens kam auch die Schulzesche Regel vom Einfluss der Wertigkeit schon dort zum Ausdruck, insofern als sich zeigte, dass ein bei suspendierten Teilchen bestehendes Adsorptionspotential von Ionen mit entgegengesetztem Potential bei umso geringerer Konzentration auf den Wert Null gebracht wird, je höher die Wertigkeit der Ionen (siehe besonders S. 241); hier haben wir das Gegenstück: die Teilchen eines Suspensionskolloids werden von entgegengesetzt geladenen Ionen bei umso geringerer Konzentration isoelektrisch gemacht und damit zur Ausflockung gebracht, je höher die Ionenwertigkeit. Es wurde auch eine Erklärung nach Freundlich dafür gegeben, wie bei der Adsorption an Suspensionen die Wertigkeitsregel zustande kommt, die Erklärung ist in der Kurve der Fig. 36 (S. 241) kurz zusammengefasst; danach müssen sich die beim Potential Null mit den suspendierten Teilchen im Gleichgewicht befindlichen Elektrolytkonzentrationen bei ein-, zwei- und dreiwertigen Elektrolyten verhalten, wie die Abszissenstücke 1, 2 und 3; die Tatsachen entsprachen der Theorie. In demselben Masse müssen sich nun auch die Fällungskonzentrationen voneinander unterscheiden, wenn es bei der Fällung auf Adsorption des fällenden Ions bis zur Isoelektrizität, d. h. bis das Potential gleich Null ist, ankommt. Das ist in der Tat der Fall: Freundlich stellte einerseits an einem Arsensulfidsol die Fällungswerte für NH_4^+, UO_2^{++} und Ce^{+++} fest, andererseits untersuchte er die Adsorption derselben Kationen an dem aus der kolloiden Lösung ausgefällten, dann pulverisierten und schliesslich als Pulver in Wasser suspendierten Arsensulfid und bestimmte die Adsorptionskurve, welche für alle drei Ionen ungefähr zusammenfällt (siehe S. 241), aus der Kurve berechnete er, der Theorie gemäss, die Fällungswerte. So erhielt er z. B. folgende Zahlen:

Elektrolyt	Fällungswert beob.	berechn.
NH_4Cl	51	56
$UO_2(NO_3)_2$	0·63	0·39
$Ce(NO_3)_3$	0·017	0·020

Die Werte stimmen also hinreichend überein, um als Stütze der Adsorptionstheorie der Kolloidflockung zu gelten.

Drittens wurde bei der Untersuchung der Adsorptionen gefunden, dass unter den einwertigen Anionen die *OH*-Ionen besonders adsorbierbar sind, im selben Sinne zeichneten sich unter den einwertigen Kationen H^+ und Ag^+ aus (S. 215, 240 u. 241); ganz dementsprechend finden wir hier, dass OH^-, H^+ und Ag^+ unter den einwertigen Ionen auch an Fällungskraft hervorragen (S. 284).

Ferner hat die Abstufung in der Fällungskraft der zweiwertigen Kationen nach Mass ihres elektrolytischen Lösungsdruckes ein Analogon in ihrem Verhalten gegen Adsorbentien, da nach den Untersuchungen von Morawitz die Schwermetallionen umso stärker adsorbiert werden, je edler sie sind (S. 215), d. h. je geringer ihre Tendenz ist, Kationen zu bilden (S. 161).

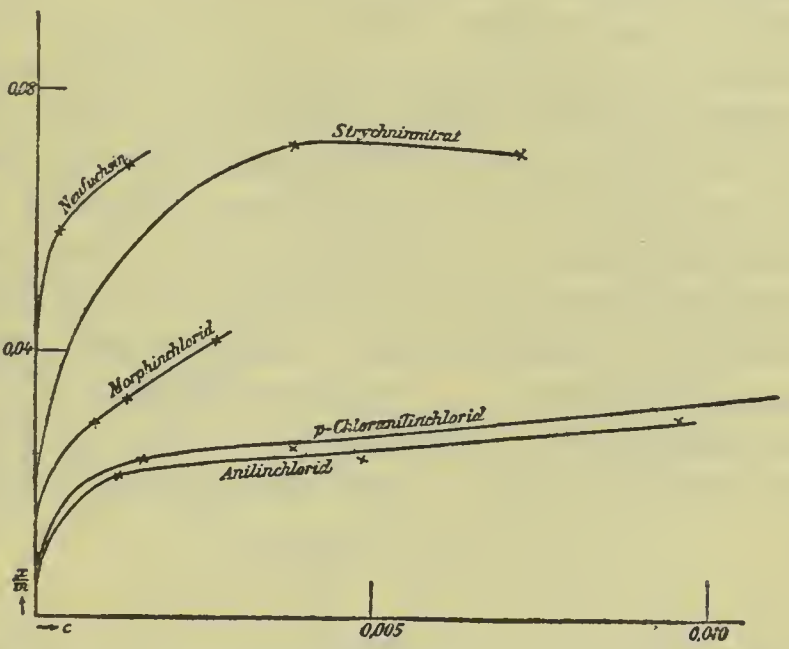


Fig. 39.

Endlich hat Freundlich festgestellt, dass dem starken Fällungsvermögen der organischen Ionen auch ihre Adsorbierbarkeit parallel geht. Er fand z. B. für die in der folgenden Tabelle angeführten organischen Elektrolyte die angegebenen Fällungswerte:

Anilinchlorid	Fällungswert 4·1
p-Chloranilinchlorid	2·2
Strychninnitrat	0·39
Morphinchlorid	0·36
Neufuchsin	0·30

Die zugehörigen Adsorptionsgrössen sind aus den Kurven der Fig. 39 zu entnehmen. Die Tatsachen stimmen demnach ausgezeichnet mit der Theorie von Freundlich überein.

Wir haben uns danach vorzustellen, dass die gut adsorbierbaren Ionen schon bei relativ niedriger Konzentration sich genügend auf den zunächst entgegengesetzt geladenen Kolloidpartikeln ansammeln, um deren Ladung auf den Wert Null zu bringen und damit die Flockung einzuleiten.

Isoelektrisches Verhalten und maximale Instabilität. Es ist nun aber eine noch unbeantwortete Frage, was der isoelektrische Zustand eigentlich mit der Ausflockung zu tun hat. Bevor wir sie zu beantworten versuchen, wollen wir uns noch etwas genauer über den Zusammenhang von Stabilität und Ladung an Hand der neueren Versuche von Ridsdale Ellis[1]) orientieren. Ellis arbeitete, um chemisch und mechanisch möglichst wohl definierte Systeme in Händen zu haben, mit Emulsionen von reinstem Zylinderöl in Wasser, die durch tagelanges Schütteln bereitet waren und das Öl in Tröpfchen von ungefähr 10^{-4} cm Radius enthielten. Diese Ölemulsionen können dann in der Dispersität der Teilchen mit Kolloidlösungen verglichen werden. Ellis untersuchte nun, wie sich die Stabilität dieser Emulsionen ändert, wenn man verschiedene Mengen von *HCl* oder *NaOH* zusetzt, und wie dieselben Zusätze das Kontaktpotential der Teilchen gegen ihr Dispersionsmittel ändern. Das Kontaktpotential e wurde aus der kataphoretischen Wanderungsgeschwindigkeit u, dem Potentialgefälle H, in dem die Kataphorese statt hat, der Teilchengrösse r und dem Reibungskoeffizienten des Dispersionsmittels η nach der Gleichung von Stokes:

$$e = \frac{6\pi\eta r u}{H}$$

berechnet. Die Stabilität wurde auf zweierlei Weise gemessen, erstens durch Feststellung, in welcher der verschiedenen angesäuerten oder alkalisierten Emulsionen nach gleich langem Stehen die Trübung (Turbidität) ein Maximum, und zweitens, in welcher die Teilchengrösse ein Minimum hat. Ferner wurde mit der Tropfenmethode (siehe S. 201) die Oberflächenspannung des Öls gegen reines Wasser und gegen die verschiedenen Säure- und Alkalilösungen bestimmt. Das Ergebnis aller dieser Messungen ist in Fig. 40 wiedergegeben.

Man sieht, wie bei genau der gleichen Reaktion des Wassers, entsprechend einer $^1/_{1000}$-norm. *NaOH*, das Kontaktpotential ein Maximum, die Teilchengrösse ein Minimum und die Turbidität ein Maximum hat, während die Oberflächenspannung in allen untersuchten Systemen ziem-

[1]) Ridsdale Ellis (unter Donnan), Zeitschr. f. physikal. Chem. 78, 321 (1911) u. 80, 597 (1912).

lich die gleiche ist. Dadurch ist abermals ein direkter Zusammenhang zwischen Stabilität des dispersen Systems und Ladung der dispersen Phase sichergestellt, und für diesen wird von Donnan nun folgende plausible Deutung gegeben: Die Ölteilchen befinden sich in Brownscher Bewegung, infolgedessen haben sie Gelegenheit, fortwährend aufeinander zu prallen, um dadurch eventuell zu konfluieren. Sind sie von einer elektrischen Doppelschicht umgeben, so hindert diese elektrostatisch den Zusammenprall, und umso sicherer, je dichter die Doppelschicht. Mangelt aber die Doppelschicht, so können die Ölteilchen aneinanderstossen und konfluieren.

Bredig[1]) hat bei der Entwicklung einer ähnlichen Anschauung in seine Betrachtung noch mit einbezogen, dass im isoelektrischen Punkt,

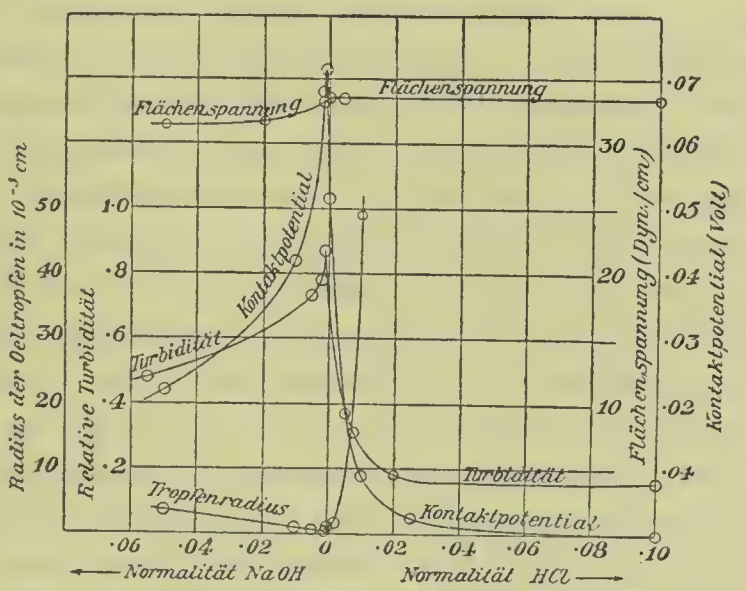


Fig. 40.

also beim Mangel einer Doppelschicht, auch die Oberflächenspannung der Teilchen ein Maximum haben müsse, weil, wie beim Lippmann-Phänomen des Kapillarelektrometers, die elektrischen Ladungen der Oberfläche der Oberflächenspannung entgegenwirken, und er hat den Zusammenhang zwischen Entmischung und isoelektrischem Verhalten deshalb so gedeutet, dass Entladung der Teilchen zum Minimum der Oberflächenentfaltung führt, d. h. zu der günstigsten Bedingung, dass disperse Phase und Dispersionsmittel sich voneinander trennen. Dieser Deutung widersprechen die Versuche von Ellis, weil dort, wie die Fig. 40 zeigt, die Oberflächenspannung von der elektrischen Ladung nicht merklich abhängig ist.

[1]) Bredig, Anorganische Fermente. Leipzig 1901.

Auf der anderen Seite ist aber auch die Erklärung von Donnan nicht allseitig befriedigend. Wohl leuchtet sie für den Fall der Ölemulsion ein, nicht aber dann, wenn ein fester Stoff in kolloiddisperser Verteilung vorliegt. Denn hier können ja die Partikeln nicht zu grösseren und grösseren Tropfen zusammenfliessen, sondern sie legen sich bei der Entmischung zu Häufchen zusammen, und es bleibt zu fragen, welche Kräfte sie aneinander festhalten. Freundlich hat dafür folgende Hypothese entwickelt: Treffen zwei Flüssigkeitsstrahlen, welche sich allmählich einander mehr und mehr nähern, aufeinander, so fliessen sie gewöhnlich nicht in einen zusammen, sondern sie prallen aneinander ab, weil die letzte sie trennende Luftlamelle aus Gründen der Reibung nur schwer durchbrochen wird. Rayleigh[1]) hat jedoch gezeigt, dass die Strahlen sich relativ leicht vereinen, wenn man jedem von ihnen ein anderes Potential erteilt; durch die dann zwischen ihnen auftretende elektrostatische Anziehung wird die Luftlamelle zwischen ihnen zerdrückt. Mit diesen und ähnlichen Phänomenen vergleicht Freundlich die Vorgänge bei der Fällung der Suspensionskolloide. Die kolloiden Teilchen haben ursprünglich alle gleiches Potential, sie stossen daher einander ab, statt dass sie sich anziehen. So erklärt sich die Stabilität der kolloiden Lösungen. Wenn man nun aber einen Elektrolyten hinzusetzt, so verteilen sich die adsorbierbaren Ionen nicht momentan gleichmässig auf alle Teilchen, und so kommt es zu Potentialdifferenzen zwischen den einzelnen Teilchen, und sie lagern sich nun aneinander[2]). So entstehen grössere Komplexe, die Brownsche Bewegung hört dann auf, und die Schwere bringt die Teile zum Ausfallen. Da nach verschiedenen Untersuchungen[3]) gerade in der Nähe des isoelektrischen Punktes sehr kleinen Unterschieden in der Elektrolytkonzentration noch sehr grosse Verschiedenheiten im Adsorptionspotential entsprechen, so wird die Aneinanderlagerung der Kolloidteilchen fortdauern, bis die Flocken ungefähr den Zustand der Isoelektrizität erreicht haben[4])

Abhängigkeit der Fällungskraft eines Elektrolyten von der Zusatzgeschwindigkeit. Die Hypothese von Freundlich gibt auch den Schlüssel zur Erklärung einer merkwürdigen Erscheinung, welche von ihm selbst

---

[1]) Rayleigh, Proc. Roy. Soc. **28**, 406 (1879); **34**, 130 (1882).

[2]) Siehe dazu: H. Paine, Proceed. Cambridge Philos. Soc. **16**, 430 (1912); auch Kolloidchem. Beihefte **4**, 24 (1912).

[3]) Siehe z. B. Kap. 12.

[4]) Weitere Erörterungen über den Zusammenhang von Instabilität und isoelektrischem Verhalten siehe S. 329.

zuerst beobachtet wurde[1]), und welche vielleicht eine grosse Bedeutung für einige physiologische Fragen hat. Die Fällungskraft eines Elektrolyten ist nämlich auch eine Funktion der Zusatzgeschwindigkeit; eine und dieselbe Elektrolytmenge, der gleichen Menge Kolloidlösung zugefügt, kann bei raschem Zusatz eine totale Ausflockung bewirken, während sie bei langsamem Zusatz die Stabilität kaum oder wenig stört; das Kolloid „gewöhnt sich" sozusagen bei langsamem Zusatz allmählich an das störende Mittel. Nach Freundlichs Erklärung der Ausflockung ist dies so zu verstehen, dass bei sehr allmählichem Zusatz des Elektrolyten die für die Zusammenballung der einzelnen Teilchen notwendigen Potentialdifferenzen nicht oder weniger leicht auftreten; voraussichtlich werden auch so die Teilchen entladen, aber die Aneinanderlagerung bleibt eben mehr oder minder aus[2]).

Geschwindigkeit des Ausflockens. Die Elektrolytfällung der Suspensionskolloide ist ein Vorgang, welcher messbare Zeit beansprucht. Dies ist am deutlichsten, wenn man möglichst kleine Elektrolytmengen zur Fällung verwendet; denn man findet dann gegebenenfalls, dass eine Elektrolytmenge, welche genügt, um sämtliches Kolloid in einem gemessenen Quantum Lösung zur Ausflockung zu bringen, zunächst ganz oder fast ganz unwirksam ist, bis dann allmählich die Fällung stärker und stärker bemerkbar wird. Der zeitliche Verlauf der Ausflockung ist neuerdings genau gemessen worden, teils direkt (Paine[3]), indem zu verschiedenen Zeiten nach dem Zusatz des Fällungsmittels das Ausgeflockte abfiltriert und im Filtrat die Menge des noch dispergierten Kolloids bestimmt wurde, teils indirekt (Freundlich und Ishizaka)[4]), indem von Zeit zu Zeit die Viskositätssteigerung festgestellt wurde, welche die Flockenbildung begleitet. Beide Verfahren lehrten übereinstimmend, dass die Geschwindigkeit des Ausflockens ein allgemein gesetzmässiges Verhalten zeigt, wie es z. T. aus der Figur 41 ersichtlich ist, welche den Verlauf der Ausfällung von Al_2O_3 mit salizylsaurem Kali bei verschiedenen Salzkonzentrationen nach Freundlich und Ishizaka reproduziert. Die Geschwindigkeit ist anfangs gering, nimmt dann — wie der Wendepunkt der Kurven andeutet — rasch zu, wird darauf wieder geringer, um schliesslich asymptotisch dem Wert Null zuzustreben. Die absoluten Werte der Geschwindig-

[1]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 143 (1903).

[2]) Siehe auch S. 342.

[3]) H. Paine, Proceed. Cambridge Philos. Soc. **16**, 430 (1912). Kolloidchem. Beihefte **4**, 24 (1912).

[4]) Freundlich u. Ishizaka, Kolloidzeitschr. **12**, 230 (1913).

keiten wachsen mit der Konzentration, und zwar nach einer Exponentialfunktion.

Der Verlauf der Kurven der Ausflockungsgeschwindigkeit erklärt zwei häufiger gemachte Beobachtungen, nämlich erstens das Vorkommen von Schwellenwerten in den Fällungskonzentrationen und zweitens das Vorkommen von Inkubationszeiten bis zum Einsetzen des Ausflockens. Beide Termini sind der Biologie entnommen, ohne jedoch eine Erklärung der betreffenden biologischen Prozesse präsumieren zu wollen. Man kann hier nur konstatieren, dass unterhalb einer gewissen Elektrolytkonzentrationsschwelle praktisch eine unendlich lange Zeit verstreicht, bis der Wendepunkt in der Geschwindigkeitskurve erreicht wird,

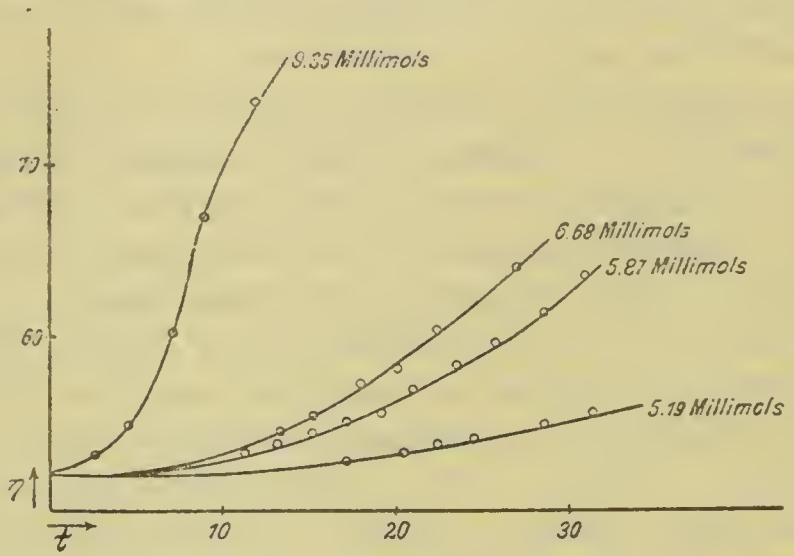


Fig. 41.

und bei etwas grösseren Konzentrationen erst eine Weile anscheinend nichts passiert, bis nach dieser Inkubationszeit die Kurve sich wendet und ziemlich unvermittelt deutliche Flockung einsetzt.

Irreversibilität der Fällungen. Nachdem wir nun zu einer gewissen Einsicht in das Wesen der Kolloidfällung durch die Elektrolyte gekommen sind, sollen noch einige wichtige Tatsachen nachträglich hervorgehoben werden. Wir sahen, dass es sich gewöhnlich bei der Fällung offenbar um eine Neutralisierung der Kolloidteilchen durch entgegengesetzt geladene Ionen handelt. Dieser Vorgang ist bis zu einem gewissen Grade vergleichbar einer gewöhnlichen elektrolytischen Reaktion mit Niederschlagsbildung, z. B. der Verbindung von Ag^+ mit Cl^- zu dem elektrisch neutralen, dem „isoelektrischen“ und als Niederschlag ausfallenden $AgCl$, oder wenn wir statt Cl^- J^- zusetzen, der Bildung von unlöslichem AgJ. Wenn nun für die Entladung des Ag^+ äquivalente Mengen von Cl^- und J^- nötig sind, so werden auch zur Entladung

eines Kolloidteilchens äquivalente Ionenmengen erforderlich sein, die isoelektrischen Flocken, die bei der Fällung sich absetzen, werden also äquivalente Mengen der fällenden Ionen enthalten müssen. Nach Whitney und Ober[1]) sowie nach Sven Odén[2]) trifft dies auch annähernd zu; so enthielten 1000 g von ausgefälltem kolloidem Schwefel in den Versuchen von Odén folgende Zahlen von Kationenäquivalenten:

$NaCl$	1·9
KCl	1·9
$RbCl$	1·7
$CsCl$	2·1
$BaCl_2$	1·8
$FeCl_3$	1·4

Diese Übereinstimmung mit den Elektrolytreaktionen, wie wir sie in ähnlicher Weise schon mehrmals feststellten, erklärt es auch eigentlich schon zur Genüge, warum, wie auch schon gesagt wurde, die Ausflockungen der Suspensionskolloide meist irreversibel sind[3]), d. h. man kann im allgemeinen nicht, wie es z. B. bei den hydrophilen Kolloiden gewöhnlich möglich ist (S. 307), das Kolloid wieder in Lösung bringen, indem man den abfiltrierten Niederschlag im Wasser suspendiert. Das geht ja aber auch bei dem eben erwähnten AgJ nicht; hier wie dort ist der Niederschlag physikalisch und chemisch nicht dasselbe, was vorher sich in Lösung befand.

Peptisation und Umladung. Etwas anderes ist es, wenn man durch weitere Zusätze nach der Ausfällung wieder Lösung des ausgefällten Kolloids oder — wie Graham es in Analogie zu der Verdauung des kolloiden Eiweisses genannt hat — „Peptisation" erzielt; dann handelt es sich nur scheinbar um eine Reversion, da das, was zu Anfang in Lösung ist, ein anderer Stoff ist, wie das, was nach der Fällung wieder in Lösung geht. Ein einfaches Beispiel mag das erläutern: Wenn man mit Hg^{++} und J^- einen Niederschlag von HgJ_2 erzeugt, so kann man durch weiteren Zusatz von J^- den Niederschlag wieder zum Verschwinden bringen, indem sich die Ionen $HgJ_4^=$ bilden; dann ist also das Quecksilber vor der Fällung als Hg^{++} in Lösung, nach der Fällung als $HgJ_4^=$. In ganz analoger Weise kann man nach Lottermoser[4])

[1]) Whitney u. Ober, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 630 (1902).

[2]) Sven Odén, der kolloide Schwefel. Kgl. Soc. der Wissensch. Upsala (Ser. 4), 3 Nr. 4 (1912). Ferner Freundlich, Kolloidzeitschr. **1**, 321 (1907).

[3]) Ausnahmen siehe z. B. bei Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. 87, 1924 (1905).

[4]) Lottermoser u. Rothe, Zeitschr. f. physik. Chemie **62**, 359 (1908); Lottermoser, Kolloidzeitschr. **2**, Suppl. I, S. IV (1908), ebenda **6**, 78 (1910).

zuerst einmal durch Zusammenbringen von $AgNO_3$ und KJ eine kolloide Lösung von AgJ erzeugen, falls man, wie wir übrigens bereits (S. 279) sahen, die beiden Salze nicht in genau äquivalenten Mengen mischt, sondern z. B. $AgNO_3$ in kleinem Überschuss zugibt; es bildet sich alsdann ein Sol, dessen disperse Phase durch einen kleinen Überschuss des adsorbierbaren Ag^+ positiv geladen ist. Gibt man dazu noch etwas KJ, so tritt Ausflockung ein. Fügt man dann aber noch weiter KJ hinzu, so wird das Gerinnsel peptisiert, die disperse Phase von AgJ ist jedoch jetzt negativ geladen durch einen kleinen Überschuss des adsorbierbaren J^-[1]). Hier dokumentiert sich also leicht in der Vorzeichenänderung der Ladung, dass eine reversible Reaktion nicht vorliegt, und der Fall ist durchaus analog dem Beispiel von der Reaktion zwischen Hg^{++} und J^-, bei der das Quecksilber die Umladung erfährt; nur dass es sich im ersten Fall um Umwandlungen von einem molekulardispersen System, im zweiten um Umwandlungen von einem System geringerer Dispersität handelt.

Derartige scheinbare Umkehrungen der Fällungsreaktionen unter Umladung kommen häufig zur Beobachtung. Ich verweise z. B. auf das Beispiel des negativen Silbersols zurück (S. 280), das nach Burton durch Aluminiumsulfat, oder auf das suspensionskolloide negative Eiweiss (S. 281), das nach Hardy durch Säure entladen und gefällt und weiterhin wieder positiv aufgeladen und gelöst wird. Ausser dieser „Löslichkeit im Überschuss des Fällungsmittels“ kommt es aber auch vor, dass neue Zusätze zur Peptisation führen; Hardy[2]) fällte z. B. das positive $Fe(OH)_3$ mit Citratanionen und brachte dann das isoelektrische Gerinnsel durch etwas Ammoniak unter negativer Aufladung wieder in Lösung[3]).

Eine Erklärung für alle diese Vorgänge zu geben, ist nicht leicht. Dass die Aufladung eine erneute Dispersion begünstigt, kann man ja wohl einigermassen verstehen; denn die Partikel, aus denen sich die Flocken des Kolloidniederschlages zusammensetzen, werden, auf gleiches Potential gebracht, einander abstossen, wir bezogen ja auch die Stabilität eines Sols zum Teil auf solche abstossenden Kräfte (S. 289). Dagegen ist bisher nicht recht zu begreifen, wieso die der Dispersion voraufgehende Aufladung erfolgt; denn das Studium des Fällungsvorganges hat uns ja gelehrt, dass immer das Gegenteil einer Aufladung, die Neutralisierung der entgegengesetzten Ladungen, angestrebt wird, wenn Kol-

[1]) Siehe auch Whitney u. Blake, Journ. Americ. Chem. Soc. **26**, 1339 (1904).

[2]) Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900).

[3]) Siehe auch Lottermoser, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 456 (1907); Pelet-Jolivet, Rev. gén. des Matières colorantes **12**, 97 (1908).

loid und Elektrolyt in Reaktion miteinander treten. Wir stehen hier vor der gleichen Schwierigkeit, vor der wir uns schon einmal befanden. Bei der Erörterung der Adsorptionsprozesse konstatierten wir, dass man auch die disperse Phase in einer gröberen Suspension mit manchen gut adsorbierbaren Ionen, wie H^+, OH^-, mehrwertigen Kationen und mehrwertigen Anionen, leicht umladen kann (S. 236), dass dies dagegen mit anderen geladenen Bestandteilen, namentlich mit Farbstoffen, nicht gelingt; ein positiver Farbstoff wird z. B. von einem positiven Adsorbens gar nicht aufgenommen (S. 245). Nachdem wir nunmehr erfahren haben, dass in den kolloiddispersen Systemen die Adsorption der Ionen an die disperse Phase besonders auffallend an die Gegensätzlichkeit der Ladungen gebunden ist, erscheint der Umladungsprozess nur noch weniger verständlich, als damals, und das geschilderte seltenere Verhalten der Farbstoffe als das Normale und Begreifliche.

Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden. Diesen Umladungen werden wir gleich auch bei einer weiteren Klasse von Kolloidreaktionen begegnen, welche noch erörtert werden müssen. Linder und Picton[1]) haben nämlich bereits beobachtet, dass Suspensionskolloide nicht bloss durch Elektrolyte leicht zur Flockung gebracht werden können, sondern auch durch andere Suspensionskolloide, und zwar dann, wenn beide Kolloide entgegengesetzt geladen sind[2]). So können z. B. die positiven Sole der Hydroxyde von Eisen, Aluminium, Chrom, Thor, Zirkon und Cer durch die negativen Sole von Platin, Gold, Selen, Cadmiumsulfid, Arsensulfid, Zinnsäure und Mastix gefällt werden. Aber die gegenseitige Ausflockung ist nur dann eine totale oder wenigstens maximale, wenn ganz bestimmte gegenseitige Mengenverhältnisse eingehalten werden; anderenfalls ist die Fällung unvollständig, wie etwa folgendes Beispiel nach W. Biltz lehrt:

Einwirkung von Zirkonhydroxyd auf Arsensulfid.

Zusatz v. mg ZrO_2	Aussehen der Mischung nach 1 Stunde
0·32	klar und homogen
0·65	Fällung, Lösung trüb u. gelb
1·95	völlige Fällung
3·25	Fällung, Lösung trüb u. gelb
6·5	trüb, aber homogen

Wir haben also wiederum das Analogon zur „Löslichkeit im Überschuss des Fällungsmittels“, und wiederum ist konstatiert worden, dass

[1]) Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **71**, 572 (1897).

[2]) Neisser u. Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1903, Nr. 11; Henri, Lalou, Mayer u. Stodel, Compt. rend. Soc. Biol. **55**, 1666 (1903); W. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904); **38**, 2973 (1905).

die disperse Phase vor der Flockung kataphoretisch entgegengesetzt wandert, als nach der Flockung [Billiter[1])]. Es bilden sich also offenbar Komplexe, in denen entweder die überschüssigen positiven Partikel die negativen oder die überschüssigen negativen Partikel die positiven sozusagen umhüllen. Jedenfalls haben Michaelis und Pincussohn[2]) im Ultramikroskop gesehen, dass, wenn man zu den roten positiven Submikronen eines Indophenolsols die weissen negativen Submikronen eines Mastixsols im Überschuss hinzubringt, die roten Teilchen verschwinden und nur weisse, negativ geladene Partikel übrig bleiben.

Für die Zusammenlagerung der Teilchen können hier wohl nicht gut andere als elektrische Anziehungskräfte massgebend sein. Bei der Anlagerung der Ionen an die Kolloidteilchen machten sich ja auch noch die Adsorptionskräfte geltend, da wir fanden, dass ein Ion umso stärker flockend wirkt, je adsorbierbarer es ist. Da jedoch, wie wir gleich sehen werden (S. 303), die Suspensionskolloide keine Zeichen erheblicher Adsorbierbarkeit aufweisen, so kann diese hier kaum in Betracht gezogen werden. Umso bemerkenswerter erscheint die Beobachtung von Billiter[3]) im Hinblick auf die vorhergenannten Erklärungsschwierigkeiten, dass negative Metallsulfidsole ein ebenfalls negatives trübes Benzopurpurinsol aufzuhellen vermögen[4]).

Besondere Charakteristika weisen die Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden auf, wenn man die Abhängigkeit der gegenseitigen Fällungskraft von der Verdünnung untersucht. Die gegenseitige Fällung von Kieselsäure und Eisenhydroxyd verlief z. B. in einem Versuch von Buxton und Rahe[5]) folgendermassen:

$Fe(OH)_3$	Kieselsäure				
	$^1/_{50}$	$^1/_{100}$	$^1/_{200}$	$^1/_{400}$	$^1/_{800}$
$^1/_{50}$	+	−	−	−	−
$^1/_{100}$	++	+	−	−	−
$^1/_{600}$	++	++	++	+	−
$^1/_{1000}$	−	++	++	++	−
$^1/_{1500}$	−	−	++	++	+
$^1/_{2000}$	−	−	−	++	+
$^1/_{4000}$	−	−	−	−	+
$^1/_{5000}$	−	−	−	−	−

[1]) Billiter, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 129 (1905), auch Buxton, Shaffer u. Teague ebenda **57**, 47 u. 64 (1906).

[2]) Michaelis u. Pincussohn, Biochem. Zeitschr. **2**, 251 (1906).

[3]) Billiter, Ber. Wien. Akad. **113**, 1159 (1904).

[4]) Siehe ferner S. 303, Anm. 4.

[5]) Buxton u. Rahe, Journ. Medical Research **20**, 113 (1909); Kolloidzeitschr. **5**, 138 (1909); siehe auch Teague u. Buxton, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 469 (1907) u. **62**, 287 (1908).

Man kann mit Buxton und Rahe den Verlauf dieses und ähnlicher Versuche durch das Diagramm Fig. 42 darstellen. Ganz anders stellt sich der Einfluss von Ionen auf die Fällung eines Suspensionskolloids bei verschiedenen Verdünnungen dar; hierfür ist nach Buxton und Rahe das Schema Fig. 43 massgebend, in welchem übrigens die der „Flockungszone" vorausgehende „Vorzone" auch fehlen kann.

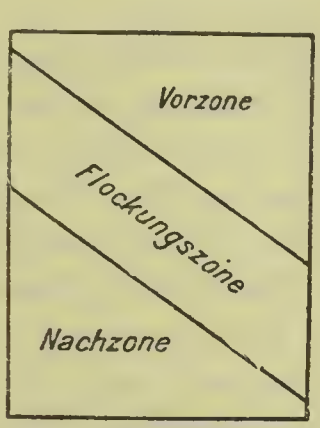


Fig. 42.

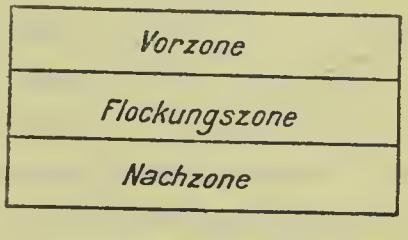


Fig. 43.

Die sogenannten „unregelmässigen Reihen". Flockt man ein Suspensionskolloid mit der Lösung eines Salzes mit dreiwertigem Ion bei verschiedenen relativen Verdünnungen aus, so gestaltet sich das Bild eventuell — was früher ausser acht gelassen wurde — noch komplizierter; es treten sogenannte „unregelmässige Reihen" auf, die zuerst von Neisser und Friedemann[1]) und von Bechhold[2]) beobachtet worden sind. Ein Versuch von Buxton und Rahe mit Mastix und Eisenchlorid gestaltete sich z. B. folgendermassen:

Eisenchlorid	Mastix				
	$^1/_{10}$	$^1/_{60}$	$^1/_{120}$	$^1/_{200}$	$^1/_{300}$
$^1/_1$	+++	++	+	+	+
$^1/_{20}$	+++	++	+	+	+
$^1/_{40}$—$^1/_{500}$	—	—	—	—	—
$^1/_{1000}$	+++	—	—	—	—
$^1/_{2000}$	++	++	—	—	—
$^1/_{3000}$	—	+++	—	—	—
$^1/_{4000}$	—	+++	++	—	—
$^1/_{6000}$	—	++	+++	++	—
$^1/_{8000}$	—	—	+	++	+
$^1/_{10000}$	—	—	—	—	+

[1]) Neisser u. Friedemann, loc. cit.

[2]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie 48, 385 (1904).

Das Diagramm solcher Versuche hat etwa die Form der Fig. 44; eventuell geht der Elektrolytflockungszone noch eine Vorzone voraus. Diese Art Fällungen kommen dadurch zustande, dass Stoffe, wie Eisenchlorid, in Lösung zum Teil hydrolytisch gespalten werden, und dass sich das entstehende kolloide Hydroxyd, in unserem Falle $Fe(OH)_3$, nun auch noch an der Flockung mitbeteiligt. Kataphoretische Versuche haben ergeben, dass, wenn das Kolloid bei den grössten Verdünnungen des Elektrolyten mit dreiwertigem Kation noch negative Ladung hat, es nach Überschreiten der „Kolloidflockungszone" in der „Nebenzone" oder sekundären „Nichtflockungszone" positiv geladen ist; die „Elektrolytflockungszone" ist dann wohl darauf zu beziehen, dass bei sehr hohen Elektrolytkonzentrationen nun auch das Anion ausreichende Flockungskraft erhält; es können hier allerdings auch noch andere Momente in Betracht kommen (siehe S. 338 ff.).

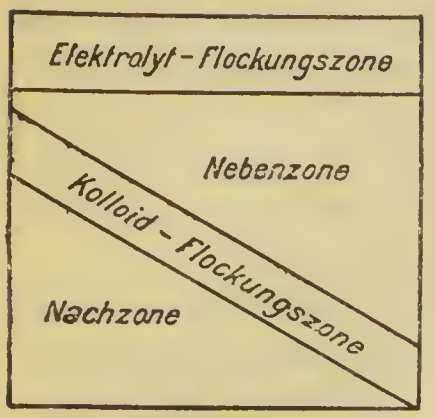


Fig. 44.

Sedimentierung von Suspensionen; Agglutination. An die eben gegebene Schilderung schliesst sich sachgemäss die Besprechung von Versuchen an, welche eigentlich schon im vorigen Kapitel hätten erörtert werden sollen, nämlich von Versuchen über die Entmischung typischer Suspensionen. Aber hier liegen die Verhältnisse bei den Suspensionen wieder derart mit den bei den suspensionskolloiden Lösungen obwaltenden Verhältnissen ähnlich, dass es praktischer ist, diese Dinge erst jetzt zu besprechen.

Es ist schon lange bekannt, dass mehr oder weniger stabile Suspensionen durch allerlei Elektrolyte zum Sedimentieren zu bringen sind, während Nichtelektrolyte wirkungslos sind [Barus[3]), Bodländer[4]), Spring[5])]; Spring führte z. B. auch die Deltabildung bei Flüssen zum Teil auf die Vermischung des schlammigen Süsswassers an der Strommündung mit den Salzen des Meerwassers zurück. Äusserlich erinnert dieser Sedimentierungsvorgang dadurch an die Kolloidflockung, dass, wie Bodländer zuerst sah, die einzelnen Teilchen sich nach dem

[1]) Neisser u. Friedemann, loc. cit.

[2]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie 48, 385 (1904).

[3]) Barus, Beibl. z. Ann. d. Physik 3, 468 (1878); Americ. Journ. of Science 37, 122 (1889).

[4]) Bodländer, Nachr. d. Königl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen 1893, 267.

[5]) Spring, Naturwissensch. Rundschau 1887 u. 1896.

Elektrolytzusatz zu grösseren Klumpen aneinanderlagern. Auch findet man hier wieder, dass die verschiedenen Elektrolyte sich in ihrer Wirksamkeit sehr voneinander unterscheiden; so werden Suspensionen, welche im Potentialgefälle zur Anode wandern, wie Kaolin, Mastix oder Cholesterin [Iscovesco[1])], vorzüglich von den Kationen beeinflusst [Bechhold[2]), Porges und Neubauer[3])]. Das für den Physiologen interessanteste Objekt sind Zellsuspensionen, welche durch Elektrolyte zur „Agglutination" gebracht werden können, wie hier der Terminus, den Gruber in die Bakteriologie eingeführt hat, lautet. Zwar sind die Agglutinationen vieler Zellen mehr mit der Fällung hydrophiler Kolloide zu vergleichen, so dass deren Erörterung erst später am Platze ist (siehe S. 328); aber unter bestimmten Umständen verhalten sich Zellsuspensionen ganz wie suspensionskolloide Lösungen. Zu diesen Bedingungen gehört die Beladung mit spezifischem Agglutinin. Wir haben früher gesehen (siehe auch S. 340 ff.), dass die Agglutinine zu den Kolloiden gehören, und dass ihre Fixierung an der Oberfläche, beispielsweise von Bakterien, quantitativ einem Adsorptionsphänomen entspricht (S. 231). Dabei kommt es wahrscheinlich zu einer Art Gerinnung oder sonst einer Verfestigung der Zelloberfläche, welche die Bakterien den Suspensionskolloiden ähnlicher macht, als den hydrophilen Kolloiden. Erfolgt nun dieser Prozess der Beladung der Bakterien mit dem Agglutinin, wie gewöhnlich, im Immunserum, so kann man beobachten, wie sich die Bakterien zu Klumpen zusammenballen, „agglutinieren". Bordet[4]) fand aber, dass, wenn die Bakterien in einer salzfreien Lösung mit Agglutinin zusammengebracht werden, die Adsorption zwar auch stattfindet, dass ihr aber keine Agglutination nachfolgt; diese tritt erst ein, wenn Salz zugesetzt wird. Der Vorgang der gewöhnlichen Agglutination setzt sich also aus zwei Phasen zusammen, einer, in der durch die Agglutinationsadsorption die hydrophilkolloiden Zellen in suspensionskolloide umgewandelt werden, und einer, in der das Suspensionskolloid durch die anwesenden Salze ausgeflockt wird. Ein Analogon zur ersten Phase kann man, wie Porges[5]) gezeigt hat, dadurch schaffen, dass man die Bakteriensuspension einfach erhitzt.

Der Flockungsvorgang verläuft nun ganz so, wie bei einer ge-

---

[1]) Iscovesco, Compt. rend. Soc. Biol. **63**, Heft 38 (1907).

[2]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 385 (1904).

[3]) Porges und Neubauer, Biochem. Zeitschr. **7**, 152 (1907); auch Kolloidzeitschr. **5**, 193 (1909).

[4]) Bordet, Ann. Instit. Pasteur **13**, 225 (1899).

[5]) Porges, Zentralbl. f. Bakteriol. **40**, 133 (1905).

wöhnlichen Fällung eines Suspensionskolloids[1]), das heisst: eine Ionensorte ist vorherrschend wirksam, und zwar hier die Kationen, weil die Zellen, wohl der Konstitution ihrer Plasmahaut aus den anodischen Kolloiden Lecithin (S. 237), Cholesterin (Iscovesco, loc. cit.) und Eiweiss (S. 237) entsprechend, selbst anodisch, negativ geladen sind, wie dies für Blutkörperchen [Höber[2])], Bakterien [Bechhold[3]), Cernovodeanu und Henri[4])], Spermatozoen [Lillie[5])] gezeigt worden ist. Die Kationen unterscheiden sich dann weiter in ihrer Fällungskraft nach Wertigkeit, elektrolytischem Lösungsdruck, Adsorbierbarkeit, kurz gerade so, wie wir es bei der Fällung der Suspensionskolloide (S. 280 ff.) kennen gelernt haben. Bechhold fand z. B. für Typhusagglutininbakterien folgende Fällungswerte:

KOH	∞	$BaCl_2$	2·5
$^1/_2\,Na_2SO_4$	55	$CaCl_2$	2·3
$NaCl$	25	$MgSO_4$	1·3
$NaNO_3$	25	$Ni(NO_3)_2$	1·3
HCl	1	$HgCl_2$	0·25
$H.CH_3COO$	1	$^1/_2\,Al_2(SO_4)_3$	0·08
$AgNO_3$	1	$^1/_2\,Fe_2(SO_4)_3$	0·04

Unter den einwertigen Kationen ragen also wieder durch ihre Wirksamkeit H^+ und Ag^+ hervor, und die Wirksamkeit steigt mit der Wertigkeit.

Ähnlich wie die Bakterienflockung verläuft die Bildung von sogenannten Geisselzöpfen bei Bakterien unter dem Einfluss von Elektrolyten; K. Reichert[6]) zeigte, dass sich die einzelnen Geisselfäden gewisser abgetöteter Bakterien umso leichter zu Zöpfen zusammenlegen, also sozusagen zusammenflocken, je adsorbierbarer das anwesende Kation ist.

Ferner sind die „Zonenphänomene" und die „unregelmässigen Reihen" hier vielfach zur Beobachtung gelangt[7]); Buxton und Rahe[8]) geben

[1]) Joos, Zeitschr. f. Hygiene **36**, 422 (1901); Friedberger, Zentralbl. f. Bakteriol. **30**, 336 (1901); **31**, 109 (1902); Bechhold, loc. cit.; Neisser und Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1904, 465; Porges, loc. cit.; Buxton, Shaffer und Teague, Zeitschr. f. physik. Chemie **57**, 47 u. 64 (1906); Hirschfeld, Arch. f. Hygiene **63**, 237 (1907).

[2]) Höber, Pflügers Arch. **101**, 607 (1904); **102**, 196 (1904). Auch Hefezellen verhalten sich anodisch.

[3]) Bechhold, loc. cit.

[4]) Cernovodeanu und Henri, Compt. rend. Soc. Biol. **61**, 200 (1906).

[5]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. **8**, 273 (1903).

[6]) Reichert, Zentralbl. f. Bakteriol. I **51**, 14 (1909).

[7]) Z. B. Neisser und Friedemann, loc. cit.; Hirschfeld, loc. cit.

[8]) Buxton und Rahe, Journ. of Medic. Research. **20**, 113 (1909).

z. B. folgendes Protokoll für eine Reaktion zwischen Bacterium coli commune und Eisenchlorid:

Eisenchlorid	Bact. coli comm.				
	$^1/_{20}$	$^1/_{60}$	$^1/_{120}$	$^1/_{240}$	$^1/_{320}$
$^1/_1$	+	+	—	—	—
$^1/_{30}$—$^1/_{200}$	+++	+++	++	+	+
$^1/_{300}$	+++	+++	+	+	+
$^1/_{400}$	+++	+++	+	—	—
$^1/_{600}$	++	+++	+++	—	—
$^1/_{1000}$	—	++	+++	—	—
$^1/_{1500}$	—	—	+++	++	+
$^1/_{2000}$	—	—	+	++	++
$^1/_{3000}$	—	—	—	+	++
$^1/_{4000}$	—	—	—	—	+

Die Erklärung dieses Reaktionsverlaufs setzt nach dem Früheren erstens voraus, dass auch die Zellen, wie die Teilchen in einer suspensionskolloiden Lösung, umgeladen, und dass zweitens auch Zellen nicht bloss von Ionen, sondern auch von Kolloiden zur Flockung gebracht werden können. Dass ersteres wirklich zutrifft, ist von mir[1]) für Blutkörperchen und Hefezellen, von Teague und Buxton[2]) für Bakterien gezeigt worden; ich fand z. B., dass die gewöhnlich negativ geladenen Blutkörperchen durch kleine Mengen von H^+, Ag^+, Cu^{++} oder Fe^{+++} kathodisch zu machen sind. Und das Zweite, die Fällbarkeit von Zellsuspensionen durch Zusätze von suspensionskolloiden Lösungen, ist namentlich von Landsteiner und Jagič[3]) beobachtet. So bringen z. B. die positiven Kolloide von $Fe(OH)_3$, $Cr(OH)_3$, Nachtblau die Blutkörperchen zur Sedimentierung. Allerdings fällen hier auch negative Kolloide, wie Kieselsäure, Molybdänsäure, Wolframsäure. Das hängt damit zusammen, dass die Blutkörperchen z. T. auch die Eigenschaften hydrophiler Kolloide besitzen (S. 339).

Im ganzen genommen werden wir also beim Studium all dieser Sedimentierungsvorgänge zu der gleichen Anschauung geführt, wie beim Studium der Kolloidflockung, dass Entladung der dispersen Phase durch das Fällungsmittel das Hauptmoment darstellt[4]).

Fällung von Suspensionskolloiden durch Elektrolytgemische. Es bleibt schliesslich noch ein Faktum aus dem grossen Kapitel der Kolloidfällung hier zu erwähnen, welches wegen seiner Beziehung zu wich-

[1]) Höber, loc. cit.; siehe auch Kap. 10 u. 12.

[2]) Teague und Buxton, Zeitschr. f. physik. Chemie **57**, 76 (1906).

[3]) Landsteiner und Jagič, Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 3; Münch. mediz. Wochenschr. 1904, Nr. 27. Ferner Hirschfeld, loc. cit. und Teague und Buxton, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 489 (1907).

[4]) Siehe auch J. Loeb, Kolloidzeitschr. **3**, 113 (1908); L. Michaelis, ebenda **4**, 55 (1909).

tigen physiologischen Experimenten, welche später zu erörtern sind, interessant ist. Linder und Picton[1]) untersuchten unter anderem auch die Fällungskraft von Elektrolytgemischen und stiessen dabei auf die Tatsache, dass bestimmte Elektrolyte sich in ihrer Wirkung gegenseitig hemmen. Wählt man zur Fällung des negativen Arsensulfids Salze mit einwertigem Kation, so zeigt es sich, dass sich in der Mischung zweier solcher Salze die Wirkungen der einzelnen einfach addieren; ebenso, wenn man mit Salzen mit zweiwertigen Kationen arbeitet. Mischt man dagegen ein einwertiges und ein zweiwertiges Salz, so ist die Summe der Wirkungen kleiner, als man erwarten konnte. Die folgende Tabelle, deren Zahlen die zur Fällung eines bestimmten Kolloidquantums eben notwendigen Salzmengen bedeuten, zeigen den Antagonismus aufs deutlichste:

			4·40	$SrCl_2$		
0·30	KCl	+	4·90	„	berechnet: 4·20	$SrCl_2$
1·20	„	+	5·55	„	3·60	„
2·70	„	+	5·65	„	2·60	„
3·00	„	+	5·30	„	2·40	„

Eine befriedigende Erklärung dieser Tatsachen steht noch aus. Dass zwei Elektrolyte sich in ihrer Wirkung gegenseitig hemmen, hat ja an sich nichts Verwunderliches, wenn man bedenkt, dass sich zwei Stoffe ja auch in ihrer Adsorbierbarkeit gegenseitig hemmen (S. 213), und auf Adsorption kommt es ja auch hier an. Aber warum die Hemmung bei zwei gleichwertigen Ionen (zwei einwertigen oder zwei zweiwertigen) nicht zur Geltung kommt, das ist, soviel ich sehe, zunächst nicht klar (siehe aber auch S. 329).

Die Wirkungslosigkeit der Nichtleiter. Werfen wir nun noch einen Blick auf die Wirkung der Nichtelektrolyte in den suspensionskolloiden Lösungen. Vielleicht zeugt keine Tatsache stärker dafür, dass die Ausflockung der Suspensionskolloide ein elektrischer Vorgang ist, als die immer wieder konstatierte Tatsache der grossen Einflusslosigkeit der Nichtleiter. Was Barus[2]) und Bodländer[3]) für die typischen Suspensionen zeigten, ist bei den suspensionskolloiden Lösungen des öfteren, u. a. von Freundlich[4]) gezeigt worden, dass recht ansehnliche Mengen von Alkoholen, Aldehyden, Äthern, Zuckern und anderen gewöhnlich keinerlei Sedimentierung hervorrufen. In

[1]) Linder und Picton, Journ. Chem. Soc. **67**, 63 (1895). Siehe auch Blake, Americ. Journ. of Science **16**, 433 (1903).

[2]) Barus, Americ. Journ. of Science **37**, 122 (1889).

[3]) Bodländer, Nachr. d. Königl. Ges. d. Wissensch. zu Göttingen 1893, 267.

[4]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 136 (1903).

selteneren Fällen wurde freilich bei Suspensionen und kolloiden Lösungen auch das Gegenteil gefunden, so von Spiro[1]), welcher fand, dass kolloides Eisenhydroxyd von Methyl- und Äthylalkohol zwar nicht gefällt wird, wohl aber von Propylalkohol (60 %) und von Gemischen von Methyl- und Amylalkohol (30 % + 50 %); auch O. Lehmann[2]) sah chinesische Tusche und kolloide Farbstoffe nach grossen Alkoholzusätzen ausfallen. Derartiges ist ja aber eigentlich vorauszusehen, wenn man bedenkt, dass viele dieser dispersen Systeme relativ instabil sind, und dass oft für die Aufrechterhaltung der Stabilität auch das Bestehen einer bestimmten Reibung zwischen disperser Phase und Dispersionsmittel erforderlich ist. Hinzu kommt, dass die oberflächenaktiven Alkohole, indem sie sich an der Grenze zwischen disperser Phase und Dispersionsmittel konzentrieren, das Grenzpotential ändern, also auch als Nichtleiter elektrisch wirken können[3]).

Oberflächenspannung und Viskosität suspensionskolloider Lösungen. Von besonderen Eigenschaften der suspensionskolloiden Lösungen sind bisher fast unerwähnt geblieben die Oberflächenspannung und die Viskosität. Beide haben, wie wir noch sehen werden, für die Systematik und die Theorie der kolloiden Lösungen ein nicht geringes Interesse. Schon von Linder und Picton[4]) und dann neuerdings von Zlobicki[5]) ist gezeigt worden, dass die Oberflächenspannung der suspensionskolloiden Lösungen geradeso wie die vieler grober Suspensionen fast mit derjenigen reinen Wassers übereinstimmt; desgleichen ist von Friedländer[6]) und von Woudstra[7]) gezeigt, dass Metallsole die gleiche innere Reibung haben, wie Wasser, und dass eine Suspension, die durch Eintropfen von 10 ccm einer 1 %igen alkoholischen Kolophoniumlösung in 150 ccm Wasser entsteht, dieselbe Viskosität hat, wie wenn die 10 ccm Alkohol ohne Kolophonium im gleichen Quantum Wasser gelöst werden. Diese Einflusslosigkeit der dispersen Phase auf die Reibung des Dispersionsmittels besteht aber nur für den freilich oft

---

[1]) Spiro, Hofmeisters Beiträge **4**, 300 (1903). Siehe auch E. A. Schneider, Zeitschr. f. anorg. Chemie **7**, 339 (1894).

[2]) O. Lehmann, Zeitschr. f. physik. Chem. **14**, 157 (1894).

[3]) Siehe dazu Billiter, Zeitschr. f. physik. Chem. **45**, 327 (1904); **51**, 129 (1905). Über die Bedeutung der Grenzflächenspannungen für diese Entmischung suspensionskolloider Lösungen durch in Wasser schwer oder nicht lösliche organische Flüssigkeiten siehe F. B. Hofmann, Zeitschr. f. Biol. **63**, 386 (1914) (Anm. bei der Korrektur).

[4]) Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **67**, 72 (1895).

[5]) Zlobicki, Bull. Acad. de Cracovie 1906, 488.

[6]) Friedländer, Zeitschr. f. physik. Chemie **38**, 385 (1901).

[7]) Woudstra, ebenda **63**, 619 (1908).

verwirklichten Fall, dass erstere einen kleinen Bruchteil des Systems ausmacht. Theoretisch [A. Einstein[1]), Hatschek[2])] wie praktisch [Bancelin[3]), Bingham und Durham[4]) u. a.] ist für Suspensionen gezeigt, dass die Reibung mit dem Gehalt an disperser Phase steigt nach einer Gleichung:

$$\eta' = \eta\left(1 + k\frac{v}{V}\right),$$

wo η' die Reibung der Suspension, η die des Dispersionsmittels, v das Volumen der dispersen Phase, V das Gesamtvolumen und k einen Koeffizienten bedeutet, der zwischen 2·5 und 4·5 schwankt (siehe auch S. 307).

Die hydrophilen Kolloide. Mit der Erörterung dieser besonderen Gruppe von Kolloiden betreten wir im Gebiete der Kolloidchemie nun erst recht eigentlich den Boden, aus dem die Physiologie Nahrung zieht; denn die wichtigsten Kolloide des Protoplasmas, die Eiweisskörper, die Leimsubstanzen, die Gummiarten, die Lecithine, rechnen zu den hydrophilen Kolloiden, und die interessantesten Reaktionen der hydrophilen Kolloide spielen sich zwischen ihnen und den Salzen der Alkalien und der alkalischen Erden ab, also denjenigen Salzen, welche zu den regelmässigen Bestandteilen des Protoplasmas gehören.

Vergleich der Suspensionskolloide und der hydrophilen Kolloide. Die hydrophilen Kolloide sind in ihren typischen Vertretern von den Suspensionskolloiden, wie etwa dem kolloiden Platin oder Arsensulfid, sehr verschieden; die wässerigen Lösungen, die sie bilden, unterscheiden sich fast so sehr voneinander, wie sich echte Lösungen von gewöhnlichen Suspensionen unterscheiden. Dies scheint nun freilich im Widerspruch mit unseren ganzen Ausgangsbetrachtungen über den kolloiden Zustand (S. 257 ff.) zu stehen, zumal mit der Beschreibung der optischen, speziell ultramikroskopischen Eigenschaften der Kolloide. Denn wenn wir einerseits aus zahlreichen Gründen die echten Lösungen als molekulardisperse Systeme auffassen, und wenn wir andererseits Sole aus kolloidem Gold herstellen können, in denen das Gold zu Amikronen aufgeteilt ist, so dass die Lösungen so „optisch leer" sind, wie echte Lösungen, und das Gold auch aller Wahrscheinlichkeit nach wirklich von molekularer Dispersion nicht mehr fern ist, haben wir es dann nicht eher mit echten Goldlösungen als mit groben Goldsuspensionen zu tun? Und wenn sowohl eine Lösung der hydrophilkolloiden Gelatine

[1]) A. Einstein, Ann. d. Physik **19**, 289 (1906).
[2]) Hatschek, Kolloidzeitschr. **7**, 301 (1910); **8**, 34 (1911); **12**, 238 (1913).
[3]) Bancelin, Kolloidzeitschr. **9**, 154 (1911).
[4]) Bingham u. Durham, Amer. Chemic. Journ. **46**, 278 (1911).

als auch eine Lösung des suspensionskolloiden Goldes ihre disperse Phase bis zu Amikronen zerteilt enthalten, ist es dann doch berechtigt, jene mit den homogenen Lösungen, diese dagegen mit den inhomogenen Suspensionen für verwandt zu erklären? So wenig dies im ersten Moment einleuchtet, so lässt sich die Unterscheidung doch gut begründen. Es ist vielleicht nicht zuviel gesagt, wenn man selbst dann, wenn faktisch Gold in Wasser bis zu einzelnen Molekülen zerteilt wäre, von einer Goldsuspension und nicht von einer Goldlösung redete. So weit man auch bisher das Gold aufgeteilt hat, immer behielten die Lösungen die Eigenschaften der typischen Suspensionskolloide oder auch der typischen Suspensionen[1]), d. h. sie zeigten die Instabilität in Gegenwart kleiner Elektrolytmengen, die unchemische, weil unspezifische Reaktion mit diesen nach Ladungssinn und Wertigkeit der Ionen, die Irreversibilität der Niederschläge, lauter Eigenschaften, welche echt gelöste Stoffe, und wie wir nun auch sehen werden, hydrophilkolloid gelöste Stoffe zum mindesten nicht charakterisieren. Um echt gelöst zu sein, dazu gehört wahrscheinlich nicht bloss molekulare Dispersion, sondern noch eine intimere Beziehung zum Lösungsmittel, die wir als Affinität zu ihm, als Lyophilie (Freundlich), für den Fall des Wassers als Hydrophilie bezeichnen können. Es würde viel zu weit führen, wollten wir hier all das erörtern, was für und gegen diese „Solvattheorie", gegen die „Hydrattheorie der wässerigen Lösungen" angeführt worden ist; einzelne Punkte werden sowieso später (S. 309 ff. und 322 ff.) zu erwähnen sein. Hier sei nur gesagt, dass es namentlich für Ionen annehmbar gemacht ist, dass sie als „Hydrationen" oder „Ionenhydrate" in Lösung sind[2]). Auch die hydrophilen Kolloide sind nun wahrscheinlich in dem Sinne als echt gelöst anzusehen, als sie Wasser anlagern; dafür gibt es eine ganze Reihe von Gründen. Auch den Ionen sind sie vergleichbar, insofern als sie elektrische Ladung führen. Diese Eigenschaft haben sie freilich mit den Suspensionskolloiden gemein, und wir haben ja sogar diese früher (S. 294) geradezu mit Ionen verglichen. Dennoch führen wohl die geladenen hydrophilen Kolloide den Namen der Ionen mit weit mehr Recht als die geladenen Suspensionskolloide. Denn die hydrophilen Kolloide, wenigstens sehr viele, sind als geladene Einzelmoleküle aufzufassen, wie die Ionen, die

[1]) Siehe dazu Zsigmondy, Zur Erkenntnis der Kolloide. Jena 1905.

[2]) Siehe S. 311. Eine Übersicht über die Gründe, welche für die Annahme von Hydrationen angeführt werden, sowie über die Methoden, die Grösse der Wasseranlagerung bei den verschiedenen Ionen zu bestimmen, siehe Nernst, Theoretische Chemie 7. Aufl. 1913, S. 409.

Suspensionskolloide dagegen sind geladene Aggregate sehr vieler Moleküle; die hydrophilen Kolloide sind fast immer Stoffe komplizierter Konstitution mit sehr hohem Molekulargewicht, welche, ihrer chemischen Konstitution gemäss, mehr oder weniger elektrolytisch dissoziieren, die Suspensionskolloide sind grössere oder kleinere amorphe Anhäufungen von denselben einfachen Einzelmolekülen, deren chemische Unkompliziertheit nur durch Beimengung und namentlich oberflächliches Anhaften von noch anderen Molekülen und Ionen gestört wird. Die hydrophilkolloiden Lösungen sind daher auch im allgemeinen, wie echte Lösungen, als molekulardisperse Systeme zu bezeichnen, nur dass bei ihnen wegen der Grösse der Einzelmoleküle die Dispersität derjenigen feiner Suspensionen nahekommt. Übrigens ist es ja auch auffallend, dass die hydrophilkolloiden Lösungen oft von Haus aus nur Amikronen enthalten, während eine so hochgradige Zerteilung bei den Suspensionskolloiden eine Seltenheit ist. Durch besondere Mittel können dann freilich auch in den hydrophilkolloiden Lösungen reichlich Submikronen erzeugt werden; damit erlangt aber auch, wie wir sehen werden, die hydrophilkolloide Lösung mehr und mehr die Eigenschaften der Lösungen von Suspensionskolloiden. Und damit kommen wir auf das, was die Physikochemie der hydrophilen Kolloide so besonders kompliziert macht: hier haben wir es bald mit den Eigenschaften der echt gelösten Stoffe, bald mit den Eigenschaften typischer Suspensionen zu tun, in beiden Fällen gelten ganz verschiedene Reaktionsregeln, im einen Fall spielen physikalische Vorgänge die Hauptrolle, im anderen greifen auch chemische Reaktionen reichlich mit ein, und in den Grenzfällen ist oft nur schwer das Gesetzmässige herauszufinden.

Beginnen wir in der Besprechung der Eigenschaften der hydrophilkolloiden Lösungen gerade mit denjenigen, welche bei den suspensionskolloiden Lösungen zuletzt erwähnt wurden, Oberflächenspannung und Zähigkeit!

Oberflächenspannung und Viskosität hydrophilkolloider Lösungen. Während die Oberflächenspannung bei den suspensionskolloiden Lösungen meist mit der des Wassers übereinstimmt, erniedrigen die hydrophilen Kolloide im allgemeinen die Spannung, wie dies auch viele echt gelöste Stoffe tun. Beides ist bereits früher (S. 216) erörtert worden. Nach dem Gibbs-Thomsonschen Theorem (S. 202) müssen sich die hydrophilen Kolloide also in der Grenzfläche Lösung—Luft ansammeln. Auch davon war bereits die Rede, speziell von der Eigenart dieser Ansammlung, welche bei den hydrophilen Kolloiden zur Bildung fester Oberflächenhäutchen führt (S. 219), durch die die Be-

ständigkeit des beim Schütteln der Lösungen gebildeten Schaums erklärlich wird (S. 203).

Auch die Zähigkeit oder innere Reibung des Wassers wird durch die hydrophilen Kolloide im Gegensatz zu den Suspensionskolloiden absolut und relativ sehr gesteigert. 1 Prozent Gelatine erhöht z. B. die Viskosität des Wassers um etwa 29 %, während 1 % Rohrzucker nur um 2·45 % und 1 % Kochsalz nur um 1·6 % erhöhen. Damit im Zusammenhang steht es, wenigstens zum Teil, dass die hydrophilkolloiden Lösungen nur sehr langsam die Poren eines Filters passieren. Dieser grosse Einfluss auf die Viskosität kann auf die erwähnte Tendenz zur Hydratation oder, wie wir hier auch sagen können, zur Quellung bezogen werden. Nach der S. 304 angeführten Gleichung von Einstein und Hatschek sollte ja die Einlagerung von 1 % Gelatine als disperse Phase in Wasser als Dispersionsmittel die Reibung nur wenig steigern. Geschieht es doch, so kann das eben darauf beruhen, dass ein grosser Teil des Dispersionsmittels durch Verankerung am Kolloid mit zur dispersen Phase wird. Wir hätten uns alsdann vorzustellen, dass eventuell die gequollenen Kolloidpartikel sogar nahe aneinander rücken, bei Bewegungen der Lösung sich aneinander vorbeischieben, sich wohl auch gegenseitig deformieren[1]). Jedenfalls macht es Hatschek neuerdings wahrscheinlich[2]), dass z. B. in einer 6prozentigen Lösung von Kasein die disperse Phase schon 60, bei 9·4 % sogar 88 % vom Gesamtvolumen einnimmt.

Elektrolytfällung der hydrophilen Kolloide. In der Wirksamkeit der Elektrolyte besteht zwischen den hydrophilen und den Suspensionskolloiden ein grosser Unterschied, und zwar hauptsächlich in der Wirksamkeit der besonders wichtigen Neutralsalze der Alkalien. Nämlich erstens sind von diesen viel grössere Mengen zur Fällung der hydrophilen Kolloide nötig, als zur Fällung der Suspensionskolloide; zweitens sind die Fällungen reversibel, d. h. Auswaschen mit Wasser bringt die hydrophilen Kolloide wieder in Lösung. Ferner ist die Fällungskraft der Salze oft viel deutlicher von Kation und Anion abhängig, als bei den Suspensionskolloiden, wo meist entweder Kation oder Anion sich wirksam zeigte. Dazu kommt, dass hier manchmal Neutralsalze nicht fällend, sondern im Gegenteil lösend wirken.

---

[1]) Siehe hierzu: Friedländer, Zeitschr. f. physik. Chem. 38, 385 (1901); Hatschek, Kolloidzeitschr. 8, 34 (1911).

[2]) Hatschek, Kolloidzeitschr. 12, 238 (1913). Ferner Schibig (unter Zangger) Dissertation Zürich 1913.

Die Fällung mit Alkalisalzen. Die grundlegenden Versuche über den Einfluss der Neutralsalze der Alkalien auf den Lösungszustand von Eiweisskörpern und Gelatine stammen von F. Hofmeister[1]). Er untersuchte z. B., welche Mengen von verschiedenen Salzen nötig sind, um eine Lösung von Hühnereiweiss eben zu trüben; in einem Versuche mit Natriumsalzen fand er folgende Werte, in Molen pro Liter:

Citrat	0·56	Nitrat	5·42
Tartrat	0·78	Chlorat	5·52
Sulfat	0·80	Jodid	∞
Acetat	1·69	Rhodanid	∞
Chlorid	3·62		

An dieser Tabelle fällt erstens die Höhe der zur Fällung nötigen Konzentrationswerte und zweitens die verschiedene Wirksamkeit der Anionen auf. Diese bilden nämlich, nach wachsendem Fällungsvermögen geordnet, die Reihe:

$$SCN,\ J < ClO_3 < NO_3 < Cl < CH_3COO < SO_4 <$$ Tartr. $<$ Citr.

Diese Reihe ist von ausserordentlicher Bedeutung, denn wir werden ihr bei einer grossen Zahl physikalischer, physikochemischer und physiologischer Prozesse immer wieder begegnen! So ist gleich hier darauf hinzuweisen, dass sie nicht bloss die Fällung von Eiweisskörpern charakterisiert[2]), sondern auch die Fällung von Lecithin (Höber[3]) und Porges und Neubauer[4])); hier wie dort gilt, dass die Anfangsglieder der Anionenreihe, besonders *SCN* und *J*, manchmal nicht nur nicht fällen, sondern im Gegenteil eine Aufhellung der Lösung hervorrufen. Die Reihe macht sich ferner bei dem Einfluss der Salze auf die Hitzekoagulation der Eiweisskörper geltend; nach Pauli[5]) wird durch kleinere Elektrolytkonzentrationen die Gerinnungstemperatur erhöht, und zwar etwa in der Reihenfolge: Tartrat, HPO_4, $SO_4 < Br < NO_3 < J < SCN$. Auch die Löslichkeit der Globuline in Alkalisalzlösungen nimmt in der Reihe $Cl < Br < NO_3$ zu[6]).

---

[1]) F. Hofmeister, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 210 (1891).

[2]) Siehe dazu auch die Untersuchungen von Pauli, Hofmeisters Beitr. **3**, 225 (1902). u. **5**, 27 (1903).

[3]) Höber, ebenda **11**, 35 (1907).

[4]) Porges u. Neubauer, Biochem. Zeitschr. **7**, 152 (1907).

[5]) Pauli, Pflügers Arch. 78, 315 (1899); Pauli u. Handovsky, Hofmeisters Beitr. **11**, 415 (1908). Ferner: Spiro, Über physik. u. physiolog. Selektion. Strassburg 1897.

[6]) Hardy, Journ. of physiol. **33**, 251 (1905).

Was den Einfluss der Alkalikationen anlangt, so tritt er neben dem der Anionen meist mehr in den Hintergrund; die einzelnen Kationen unterscheiden sich in ihrer Fällungskraft nicht sehr erheblich voneinander (Hofmeister, Pauli). Nach meinen Untersuchungen (l. c.) werden Hühnereiweiss, Serumalbumin und Lecithin durch Chloride etwa in der Reihenfolge: *Li*, *Cs*, *Na*, *Rb*, *K* beeinflusst. (Siehe dazu S. 323 ff.) Immerhin gibt es auch reversible Sole, wie z. B. die Lösungen des kolloiden Schwefels, welche gegen die verschiedenen Alkalikationen sehr verschieden empfindlich sind[1]).

Die sogenannten „Neutralsalzwirkungen". Zur Deutung der verschiedenen Ionenwirksamkeit ist zuerst von mir[2]) darauf aufmerksam gemacht worden, dass die gleichen Reihenfolgen, namentlich die Anionenfolge, auch ausserhalb des Gebietes der physikalischen Chemie der Kolloide häufig anzutreffen sind. Am meisten aufklärend wirkt in dieser Beziehung die häufig beobachtete Erscheinung der Löslichkeitserniedrigung bei schwer löslichen Stoffen durch die Neutralsalze. Namentlich für Gase, wie z. B. Kohlenoxyd, Stickstoffoxydul, Wasserstoff, Schwefelwasserstoff, aber auch für Äthylacetat, Phenylthiocarbamid, Alkohol und andere organische Stoffe ist gezeigt, dass die Löslichkeit beeinträchtigt wird in der Reihe der Anionen; $SCN < J < Br < Cl < SO_4$, während die Kationen der Alkalien weniger ausgesprochen in der Stufenfolge: $NH_4 < K < Na$ wirken[3]). Die Anionenreihe stimmt aufs beste mit der für die Kolloidfällung geltenden überein; so wird der Gedanke an eine Verwandtschaft der beiden Löslichkeitserniedrigungen nahegelegt. In qualitativer Beziehung handelt es sich bei der Löslichkeitserniedrigung um eine in der chemischen Praxis als „Aussalzung" lange und allgemein bekannte Erscheinung. Demgemäss kann man auch die genannten Kolloidfällungen, so wie es Hofmeister getan hat, unter die „Aussalzungen" rubrizieren und sie damit zunächst einmal an geläufige Vorgänge anschliessen. Eine Theorie ist damit freilich noch nicht gegeben.

---

[1]) Sven Odén, Kgl. Sozietät d. Wissensch. Upsala Ser. IV **3** Nr. 4 (1912).

[2]) Siehe 1. Auflage Kap. 8 (1902).

[3]) Setschenow, Zeitschr. physik. Chemie **4**, 117 (1889); Gordon, ebenda **18**, 1 (1895); Roth, ebenda **24**, 114 (1897); Euler, ebenda **31**, 360 (1899) u. **49**, 303 (1904); Rothmund, ebenda **33**, 401 (1900) u. **69**, 523 (1909; Biltz, ebenda **43**, 41 (1904); Mc Lauchlan, ebenda **44**, 600 (1903); Knopp, ebenda **48**, 97 (1904); Geffken, ebenda **49**, 257 (1904); Hoffmann u. Langbeck, ebenda **51**, 385 (1905); Steiner, Wied. Ann. **52**, 275 (1894); Mc Intosh, Journ. of phys. Chemistry **1**, 473 (1897); Freundlich u. Seal, Kolloidzeitschr. **11**, 257 (1912). Ferner auch: Rivett, Meddel. K. Vetensk. Akad. Nobelinstitut **2**, Nr. 9 (1911).

Die Löslichkeitserniedrigungen durch die Neutralsalze stehen im Widerspruch mit der van't Hoffschen Theorie der Lösungen oder, wie man etwa auch sagen kann, mit der allgemeinen Anwendung des Henry-Daltonschen Absorptionsgesetzes für die Gase auf gelöste Stoffe überhaupt. Denn danach sollten in verdünnter Lösung befindliche Stoffe einander ganz unbeeinflusst lassen (siehe S. 23). Diese Tatsache, dass die Neutralsalzwirkungen in den Rahmen der Lösungstheorie nicht hineinpassen, hat lange Zeit im Gefolge gehabt, dass sie von den meisten Physikochemikern ignoriert wurde; heute führt sie zusammen mit einer grösseren Zahl anderer, ähnlich den geläufigen Vorstellungen widerstrebender Erscheinungen, die sich mit der Zeit angesammelt haben, zu einer allmählichen Umbildung unserer Auffassung von den Lösungen. Eine Skizzierung dieser Wandlungen ist auch für unsere Zwecke nicht ganz gleichgültig, umso weniger als gerade das Studium der hier zu behandelnden Kolloidvorgänge zur Klärung dieser wichtigen Probleme viel mit beiträgt.

Von Analoga zu den bisher genannten Neutralsalzwirkungen sind vor allem folgende beobachtet worden: 1. verändern die Salze die innere Reibung des Wassers, und zwar gemäss der Anionenfolge: $J < Br$, $NO_3 < Cl < SO_4$ und der (weniger gravierenden) Kationenfolge: $NH_4 < K < Na$[1]); 2. beschleunigen die Anionen die Verseifung von Estern sowie die Umwandlung von Diacetonalkohol durch Basen in der Reihe: $J < NO_3 < Br < Cl < CH_3COO < SO_4$[2]); 3. erhöhen die Anionen die Oberflächenspannung des Wassers sowie die Grenzflächenspannung zwischen Wasser und Quecksilber in der Reihenfolge: $SCN < J < Br$, $NO_3 < Cl < SO_4$[3]); 4. steigt der elektrolytische Lösungsdruck in der Reihenfolge: $J < Br < NO_3 < Cl < SO_4$[4]) (siehe auch S. 161); 5. sind die Anomalien in den Gefrierpunktserniedrigungen, welche stärker konzentrierte Lösungen aufweisen (siehe S. 24), bei verschiedenen Salzen verschieden gross; die Anionen wirken dabei mit in der Reihe: $NO_3 < SCN < Cl < Br < J < SO_4$[5]).

Von der Aufzählung weiterer Neutralsalzwirkungen[6]) soll hier Abstand genommen werden; alle diese Einflüsse können, wie wir nun sehen werden, als Einflüsse auf das Lösungsmittel und seine Eigenschaften aufgefasst werden, Freundlich[7]) hat sie deshalb passend als lyotrope Einflüsse bezeichnet. Beginnen wir bei der Erklärung mit dem zuletzt genannten Einfluss auf den Gefrierpunkt.

[1]) Sprung, Pogg. Anm. **159**, 1 (1876); Slotte, Wied. Ann. **14**, 13 (1881); Wagner, Zeitschr. f. physik. Chemie **5**, 31 (1890).

[2]) Arrhenius, Zeitschr. physik. Chemie **1**, 110 (1887); Spohr, ebenda **2**, 194 (1888); Koelichen, ebenda **33**, 176 (1900).

[3]) Röntgen und Schneider, Wied. Ann. **29**, 165 (1886); Gouy, Ann. de chim. et phys. (7) **29**, 145 (1903); (8) **8**, 291 (1906); **9**, 75 (1906); Freundlich und Seal l. c.

[4]) Wilsmore, Zeitschr. f. physik. Chemie **36**, 91 (1901) u. **35**, 291 (1900).

[5]) Jones, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 385 (1904) u. **52**, 231 (1905); siehe auch Nernst, Garrard u. Oppermann, Göttinger Nachr. 1900, 86; Washburn, Journ. Amer. Chemie Soc. **31**, 322 (1909); ferner Biltz, Zeitschr. f. physik. Chemie **40**, 185 (1902) u. Abegg u. Bodländer, Zeitschr. f. anorg. Chemie **28**, 453 (1899).

[6]) Siehe dazu: Freundlich, Habilitationsschr. Leipzig 1906, S. 63; J. Traube, Verhandl. d. physik. Ges. **10**, 880 (1908) u. Pflügers Arch. **132**, 511 (1010); ferner auch Nernst, Theoretische Chemie 7. Aufl. S. 409ff. (1913).

[7]) Freundlich, Kapillarchemie S. 54.

Die abnorm hohen Gefrierpunktserniedrigungen, welche bei stärkeren Salzlösungen vorkommen, sind des öfteren, so auch besonders von Jones, als die Folge von Hydratbildungen angesehen worden; die Ionen sollen in verschiedenem Masse Wasser anlagern, in unserem Fall $SO_4^{=}$ am meisten und NO_3^{-} am wenigsten. Infolge dieser Hydratation wird weniger Wasser als Lösungsmittel disponibel, und die Folge ist der niedrigere Gefrierpunkt. Auch die Verschiedenheiten in der elektrolytischen Lösungstension können als der Ausdruck einer verschiedenen Affinität des Elektrodenmaterials zu Wasser aufgefasst werden; dann würde es zu den beobachteten Gefrierpunktsanomalien passen, dass wiederum SO_4 die grösste Affinität zum Wasser äussert. Die Deutung der übrigen Neutralsalzwirkungen als lyotroper Einflüsse ergibt sich nun fast von selbst; die Aussalzung der Gase, Kristalloide und Kolloide, ebenso wie die Beschleunigung der Esterverseifung durch die Neutralsalze ist die Folge dessen, was man früher auch als „Wasseranziehungsvermögen" bezeichnete, ein Ausdruck, der dann seit Aufstellung von van 't Hoffs Theorie lange Zeit perhorresziert wurde, der aber jetzt wieder mehr und mehr an Berechtigung gewinnt; der verschiedene Einfluss auf die Oberflächenspannung bedeutet, dass die Ionen in verschiedenem Masse vom Lösungsmittel festgehalten und so im Innern der Lösung zurückgehalten werden, SO_4 am meisten und J am wenigsten, und die Änderungen der inneren Reibung endlich können sinngemäss auf die Komplexbildungen bezogen werden.

Es würde viel zu weit führen, sollte die Hydrattheorie hier eingehend diskutiert werden; vorderhand stösst sie noch auf zahlreiche Schwierigkeiten, ferner oder auch gerade aus dem Grunde ist sie nicht die einzig existierende Deutung der Neutralsalzwirkungen. Neuerdings ist von mehreren Seiten, besonders auch von Schade[1]), darauf hingewiesen worden, es könnte sich bei der Lyotropie durch die Salze auch um die Verschiebung eines Gleichgewichtes $nH_2O \rightleftarrows (H_2O)_n$ handeln. Aus verschiedenen Gründen wird angenommen, dass das Wasser nicht aus Einzelmolekülen H_2O besteht, sondern dass darin auch Komplexe mehrerer Moleküle enthalten sind; Schade fasst das Wasser geradezu als eine kolloide Lösung auf von $(H_2O)_n$ in H_2O und erklärt damit die Kompressibilitäts- und Dichteanomalien und vor allem die Farbe und Farbänderungen des Wassers (siehe dazu S. 259). Für die Deutung der Neutralsalzwirkungen geht er dann gewissermassen den umgekehrten Weg, als wir ihn hier eben gegangen sind, er erklärt diese Wirkungen in den sogenannten homogenen Systemen von den Kolloidsystemen aus, statt umgekehrt die homogenen Systeme zum Ausgangspunkt für die Erklärung der Kolloidzustandsänderungen zu nehmen. Nach seinen Ausführungen beruhen also z. B. die Gefrierpunktsanomalien oder die Löslichkeitserniedrigungen darauf, dass von den verschiedenen Ionen in verschiedenem Grade das Wasser kolloider, d. h. reicher an den Polymeren $(H_2O)_n$ gemacht wird, und wir hätten uns das Zustandekommen dieser Umwandlungen nach den früher (S. 280ff.) erörterten Prinzipien zurechtzulegen. Besondere Vorteile bietet diese Auffassung von Schade bei einigen Vorgängen, welche erst später erörtert werden können (S. 323).

Für das Bestehen engerer Beziehungen zwischen den hydrophilen Kolloiden und dem Wasser, ähnlich denen, wie man sie sich auf dem Boden der Hydrattheorie fussend vorstellt, wird häufig auf die Tatsache

[1]) Schade, Kolloidzeitschr. 7, 26 (1910).

hingewiesen, dass auch bei der Fällung die hydrophilen Kolloide sich nicht von ihrem Lösungsmittel trennen. Bütschli[1]), Hardy[2]) und besonders Spiro[3]) haben betont, dass man beim Beginn der Ausflockung im Mikroskop Tröpfchen erscheinen sieht, welche offenbar aus einer Kolloid-Wasserphase bestehen, und Spiro hat direkt nachgewiesen, dass nach dem Salzzusatz die hydrophil-kolloide Lösung sich in eine salzhaltige kolloidreiche und wasserarme und in eine salzhaltige kolloidarme und wasserreiche Phase zerlegt[4]). Des ferneren spricht sehr zugunsten der Hydrophilie die Tatsache, dass, wenn man den Trockenrückstand verschiedener Sole wieder mit Wasser übergiesst, die hydrophilen Kolloide unter Wasseraufnahme quellen und sich zu einem Sol lösen können, während die Suspensionskolloide unlöslich geworden sind (siehe ferner S. 307).

Die Gallerten. Als eine besondere Form der hydrophil-kolloiden Systeme werden gewöhnlich die Gallerten aufgefasst, wie sie typisch von Gelatine, Agar-Agar, auch Stärke, Karamel, Kieselsäure u. a. gebildet werden. Die Entstehungsbedingungen können verschiedene sein, die geläufigste Bedingung ist Abkühlung einer konzentrierten Lösung des Kolloids, aber eine Gallerte kann auch umgekehrt aus dem vollkommen trockenen Kolloid bei Benetzung mit Wasser durch „Quellung“ entstehen, wie eben schon gesagt wurde. Beide Bildungsprozesse sind reversibel.

Wahrscheinlich sind die Gallerten prinzipiell von den hydrophil-kolloiden Lösungen nicht verschieden; sie sind nur relativ konzentrierte kolloide Lösungen von extrem hoher Viskosität, oder man kann auch umgekehrt sagen: die kolloiden Lösungen sind maximal gequollene Gallerten (siehe S. 307). Für die Wesensgleichheit beider spricht besonders der Umstand, dass man mit den Neutralsalzen gerade so innerhalb einer Gallerte eine Flockung erzeugen kann, wie innerhalb der hydrophil-kolloiden Lösungen [Pascheles[5])]; dabei ordnen sich die Salze nach ihrem Fällungsvermögen auch hier wieder in die nun geläufige Reihe der lyotropen Einflüsse, speziell dokumentiert sich wieder die Abhängigkeit vom Anion durch die Folge:

$$Cl < CH_3COO < \text{Tartr.} < \text{Citr.} < SO_4.$$

Dagegen sind Nichtleiter im allgemeinen zur Fällung innerhalb der Gallerte untüchtig.

---

[1]) Bütschli, Untersuchungen über Strukturen. Leipzig 1898.
[2]) Hardy, Journ. of physiol. 24, 158 (1899).
[3]) Spiro, Hofmeisters Beitr. 4, 300 (1903).
[4]) Siehe auch: Galeotti, Zeitschr. physiol. Chemie 44, 461 (1905).
[5]) Pascheles, Pflügers Arch. 71, 333 (1898).

Man hat freilich oft die Annahme gemacht, die Gallerten seien im Gegensatz zu den Lösungen ausgesprochen heterogene Systeme. Indessen erweisen sie sich auch bei starken Vergrösserungen als strukturlos, und die ultramikroskopische Untersuchung belehrt darüber, dass die Gallerten und die Lösungen sich höchstens graduell voneinander unterscheiden[1]). Menz[2]) fand nämlich, dass im Verlauf der Abkühlung einer stärkeren Gelatinelösung bei der Erstarrung zur Gallerte zwar in dem diffus erhellten Gesichtsfeld zahlreiche Submikronen auftreten, also bei der Gallertenbildung eine deutlichere Heterogenität zustande kommt, dass aber auch bei der Abkühlung einer wenig konzentrierten Lösung, welche nicht erstarrt, die Bildung von Submikronen einsetzt, so dass von einem exquisiten Unterschied in beiden Fällen nicht die Rede sein kann[3]). Bütschli[4]) glaubte allerdings den Beweis für das Vorhandensein einer bestimmten Struktur in den Gallerten erbracht zu haben, indem er zeigte, dass, wenn man aus einer wässerigen Gallerte, einem „Hydrogel", das Wasser durch Alkohol oder Xylol verdrängt, in dem „Alkoholgel" oder dem „Xylolgel" netzige Strukturen sichtbar werden, und er meinte, die Strukturlosigkeit der Hydrogele sei nur eine scheinbare, bedingt durch die grosse, fast völlige Übereinstimmung in den Brechungsexponenten der beiden Phasen der heterogenen Gallerte. Aber, besonders nach der ultramikroskopischen Untersuchung der Gallerten, muss man wohl sagen, dass die Strukturen der Alkohol- und Xylolgele in den Hydrogelen nicht präformiert waren, sondern erst bei der Auslaugung des Wassers entstanden.

Quellen und Mischen; Quellungsdruck. Für diese Auffassung der Gallerten als relativ konzentrierter kolloider Lösungen, bzw. als Lösungen überhaupt spricht vor allem aber auch die weitgehende Analogie, welche nach Katz[5]) zwischen den Eigenschaften von Gallerten und von konzentrierten Lösungen kristalloider Stoffe herrscht. Wir sahen schon im ersten Kapitel (S. 24), dass die van 't Hoffsche Theorie der Lösungen,

[1]) Siehe indessen Kap. 12. Über aus Kristallen zusammengesetzte Pseudogallerten siehe S. 125.

[2]) Menz, Zeitschr. f. physik. Chemie **66**, 129 (1908).

[3]) Siehe ferner v. Weimarn, Kolloidzeitschr. **4**, 133 (1909); **6**, 277 (1910); Bachmann, ebenda **9**, 312 (1911); Zsigmondy, ebenda **11**, 145 (1912). Über das Tyndallphänomen in Gelatinesolen und -Gelen siehe Arisz, Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam **16**, 331 (1913).

[4]) Bütschli, loc. cit. Ferner Unters. über mikroskop. Schäume. Leipzig 1892. Über den Bau quellbarer Körper. Göttingen 1896; auch Quincke, Drudes Ann. 7—11 (1902, 1903).

[5]) J. R. Katz, Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam 1911, 958 u. 975.

nach welcher das Lösungsmittel nur sozusagen als Raum für den nach Art der Gase verteilten gelösten Stoff betrachtet wird, nur für die verdünnten Lösungen gilt, und dass sie für konzentrierte Lösungen wahrscheinlich zum Teil deshalb nicht mehr zureicht, weil dann ein nicht mehr zu vernachlässigender Anteil des Lösungsmittels durch Hydratbildung, oder allgemeiner ausgedrückt durch Solvatation festgelegt ist. Die hydrophil-kolloiden Lösungen sind nun insofern den konzentrierten Kristalloidlösungen vergleichbar, als infolge der hohen Lyophilie und Quellbarkeit der gelösten Substanz die Festlegung des Wassers als Hydratwasser sich bereits bei sehr geringen Molgehalten an dem abnormen Verhalten der nach der van 't Hoffschen Theorie den Lösungen zukommenden Eigenschaften kenntlich macht. Für diese Auffassung führt Katz vor allem folgendes an: während bei den „idealen" verdünnten Lösungen die Verdünnungswärme gleich Null ist, d. h. bei der Verdünnung der Lösung gerade so wenig, wie bei der Verteilung eines Gases auf einen grösseren Raum, Wärme produziert wird, verläuft die Verdünnung konzentrierter Lösungen z. B. von Glyzerin, von Schwefelsäure und anderen mit Wasser mischbaren (hydrophilen) Flüssigkeiten mit positiver Wärmetönung, und zwar ist die Wärmetönung pro Mol zugesetzten Wassers beim ersten Mol am grössten und nimmt von da ab nach einer hyperbolischen Kurve mehr und mehr ab, um Null zu werden, wenn die gebildete Lösung eine „verdünnte" geworden ist. Nun ist seit langem bekannt [Wiedemann und Lüdeking[1])], dass auch die Quellung ein Vorgang mit positiver Wärmetönung ist, und dass genau wie beim Mischen so auch beim Quellen die Wärmetönung um so geringer ist, je weiter die Quellung schon zugenommen hat, wie z. B. die folgenden alten Angaben von Rodewald[2]) für Stärke verschiedenen Wassergehalts als quellbare Substanz zeigen:

% Wasser	Wärmemenge bei Quellung ad maximum
0·23	28·11
3·23	20·97
8·16	12·43
12·97	7·37
19·52	2·91

Katz verweist ferner darauf, dass die Erscheinung der Volumkontraktion bei Zusatz von Lösungsmittel, welche ebenfalls allein kon-

[1]) Wiedemann u. Lüdeking, Wied. Ann. der Physik **25**, 145 (1885).

[2]) Rodewald, Zeitschr. f. physik. Chemie **24**, 206 (1897); Rodewald u. Kattein, ebenda **33**, 586 (1900).

zentrierte Lösungen charakterisiert, bei der Quellung nicht nur gleichfalls vorkommt, sondern dass die Kontraktion beide Male wiederum mit fortschreitender Absättigung der Lyophilie nach der Hyperbelfunktion abnimmt. Besonders beweisend für das Bestehen der Analogie zwischen Quellen und Mischen sind aber die Versuche über die Zunahme der Dampfspannung des Wassers mit dem Quellungsgrad einerseits und mit der Verdünnung andererseits; in beiden Fällen nimmt die Dampfdruckkurve den S-förmigen Verlauf, welcher von der van der Waalsschen Theorie der Mischungen und von Nernsts Theorie der sogenannten „idealen konzentrierten Lösungen" gefordert wird.

Nach all dem wird man auch noch eine weitere Eigenschaft der quellenden Stoffe, die Entwicklung von Quellungsdruck, mit der Entwicklung von osmotischem Druck bei konzentrierten Lösungen in Parallele bringen. Wir sahen früher, dass in konzentrierten Lösungen der osmotische Druck unverhältnismässig gross ist (S. 25). In ganz entsprechender Weise ist es eine altbekannte Tatsache, dass quellbare Stoffe bei der Wasseraufnahme enorme Drucke entfalten können, durch welche z. B. Gesteinsmassen auseinandergesprengt werden. Genaue Messungen über die Abhängigkeit des Quellungsdrucks vom Gehalt des Kolloids an Lösungsmittel sind bisher von Reinke[1]) an Laminaria-Scheiben und von Posnjak[2]) an Scheiben von Kautschuk und Gelatine ausgeführt worden. Beide bestimmten den Druck, welcher nach einer gewissen Aufnahme von Lösungsmittel die weitere Aufnahme eben verhindert; das Prinzip ist ganz analog dem, das man für die osmotische Druckmessung verwenden kann, und das früher etwa in Fig. 1 (S. 14) skizziert wurde, nur dass an Stelle der semipermeablen Membran eine einfache poröse Platte, etwa eine Tonplatte, genügt. Für Gelatinescheiben bestimmte Posnjak folgende Quellungsdrucke:

Aufgenommene Wassermenge in ccm	Quellungsgrad (g Gelatine in 1000 ccm Gallerte)	Quellungsdruck in g/cm
0·1508	306·3	520
0·1460	317·1	720
0·1197	361·3	1120
0·0878	460·5	2120
0·0752	504·4	3120
0·0656	555·0	4120
0·0551	613·3	5120

Man sieht, dass die Drucke gerade so, wie bei den konzentrierten Lösungen, viel rascher (auf einer Exponentialkurve) ansteigen, als die

[1]) J. Reinke, Hansteins botan. Abhandl. 4, 1 (1879).

[2]) Posnjak (unter Freundlich), Kolloidchem. Beihefte 3, 417 (1912).

Konzentrationen, und kann berechnen, dass die von den kleinen Substanzmengen geleisteten Quellungsarbeiten sehr beträchtliche sind (siehe auch S. 26 u. 85).

Strukturbildungen in Gallerten. Es ist vielleicht nicht uninteressant, bei dieser Gelegenheit kurz auf die verschiedenen Formen einzugehen, die sich bei der Entmischung einer Gallerte durch Zusätze nach Art der vorher genannten Entmischung durch Alkohol oder Xylol ausbilden können. Es treten nämlich gelegentlich auch andere, als die erwähnten Netzstrukturen auf [Hardy[1])]. Aus einer konzentrierten Sublimatlösung scheidet sich z. B. die Gelatine, wenn sie in grosser Verdünnung in der Lösung enthalten ist, in Form von einzelnen Tröpfchen ab; bei mittleren Gelatinekonzentrationen treten die Netzbildungen auf; steigert man die Konzentration noch weiter, bis auf 5—7 % Gelatine und mehr, so wird eine neue Struktur sichtbar, in Tröpfchenform erscheint jetzt nicht die erstarrende Phase, sondern die flüssig bleibende, und um die diskreten Flüssigkeitstropfen herum erstarrt nun alles. An die Stelle der Netzstruktur tritt also eine Wabenstruktur, und diese beiden berühmten Strukturen erweisen sich so als der Ausdruck des Mengenverhältnisses von Kolloid und Lösungsmittel. Durch noch grössere Steigerung des Kolloidgehaltes kann man dann nur noch das Bild der Waben etwas variieren, nämlich je grösser die Gelatinekonzentration ist, umso dicker werden die Wabenwände, umso kleiner die von ihnen eingehüllten Tropfen; so fand Hardy bei 10 % Gelatine Wabenräume von 7 μ, bei 50 % Räume von 2·5 μ Durchmesser.

Ähnlich wie das System: Wasser-Gelatine-Sublimat verhalten sich Systeme mit anderen Zusätzen, wie Alkohol, Formalin, Osmiumsäure u. a.; doch sind die Strukturen je nach den Zusätzen bald reversibel, bald irreversibel und bald vorwiegend netzig oder wabig. Natürlich sind diese Verhältnisse für Entstehung und Deutung der histologischen Strukturen von grosser Bedeutung[2]).

---

[1]) Hardy, Journ. of physiol. **24**, 158 (1899); Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 326 (1900).

[2]) Genaueres hierüber siehe ausser Hardy loc. cit. bei: A. Fischer, Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena 1902; Mann, Physiological Histology. Oxford 1902; H. Stoelzner, Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. **23**, 14 (1906); Spalteholz, Mikroskopie u. Mikrochemie. Leipzig 1904; W. Berg, Die Fehlergrösse bei d. histolog. Methoden. Berlin 1907.

Ich muss mir leider versagen, um den Rahmen dieses Buches nicht allzu sehr zu erweitern, auf die ausgezeichneten Untersuchungen von R. Liesegang über Bildung, Struktur und Wachstum von Niederschlägen in Gallerten [siehe besonders: Naturwissenschaftl. Wochenschr. **11**, 353 (1896); N. F. **9**, 641 (1910); Schichtungen

Einfluss der neutralen Alkalisalze auf die Gallerten. Wir sahen vorher, dass die Neutralsalze innerhalb der Gallerten Fällungen zu erzeugen vermögen, und dass sie auch dabei ihre sonstigen lyotropen Fähigkeiten hervorkehren. Es gibt nun aber noch andere Salzwirkungen bei den Gallerten, die eigentlich viel besser bekannt sind. Hofmeister[1]) vor allem stellte fest, dass die Quellung der Gelatine von den Salzen verschieden stark beeinflusst wird, Sulfate, Tartrate und Citrate, weniger die Acetate bringen im allgemeinen eine Gelatinegallerte zum Schrumpfen, Chloride und mehr noch Bromide und Nitrate machen sie aufquellen; in ganz entsprechender Weise begünstigen die vier erstgenannten die Erstarrung einer Gelatinelösung, d. h. sie erhöhen die Erstarrungstemperatur, bzw. verkürzen die Erstarrungszeit, und die drei anderen mitsamt dem Rhodanion hemmen in steigendem Masse [Pauli[2]), v. Schroeder[3]), Freundlich und Seal[4]), Lewites[5])]. Wiederum ergibt sich also die Anionreihe: $SCN < Br$, $NO_3 < Cl < CH_3COO <$ Citr., Tartr., SO_4. Das gleiche gilt für den Einfluss der Salze auf die Temperatur, bei welcher Stärkekörner in die zur Kleisterbildung führende „Lösungsquellung" eintreten [Samec[6])].

Die Erklärung dieser Wirkungen kann sicher keine ganz einheitliche sein. Zum Teil handelt es sich wohl um Reibungseinflüsse. Wir fassten ja die Gallerten als kolloide Lösungen von sehr grosser Viskosität auf; nun wird aber die innere Reibung des Wassers auch entsprechend der genannten Anionenreihe geändert, ja es kommt sogar hinzu, dass, wenigstens bei gewissen Konzentrationen, Sulfate, Tartrate, Acetate die Reibung des Wassers erhöhen, Chloride, Bromide, Nitrate und Jodide sie erniedrigen; die Zähigkeit des Wassers wird also in

---

bei Diffusionen, Leipzig 1907; Beiträge zu einer Kolloidchemie des Lebens, Dresden 1909; Archiv f. Entwicklungsmechanik **32**, 636 (1911) u. **33**, 328 (1911); Biolog. Zentralbl. **31**, 445 (1911)] hier einzugehen, ebenso wie ich die höchst interessanten Beziehungen zwischen den Liesegangschen Zonenbildungen und der Genese zahlreicher Strukturen in Pflanzen und Tieren, auf welche Ernst Küster u. W. Gebhardt kürzlich hinwiesen [siehe: E. Küster, Zonenbildung in kolloidalen Medien. Jena 1913; Berichte d. deutsch. botan. Gesellsch. **31**, 339 (1913); Kolloidzeitschr. **13**, 192 (1913); Naturwissenschaftl. Wochenschr. N. F. 12 (1913); W. Gebhardt, Verhdl. d. deutsch. zool. Gesellsch. 1912, 179], hier nur anführen kann.

[1]) Hofmeister, Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 13 (1888) u. **28**, 210 (1891). Ferner Spiro, Hofmeisters Beitr. **5**, 276 (1904).

[2]) Pauli u. Rona, Hofmeisters Beitr. **2**, 1 (1902).

[3]) v. Schroeder, Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 75 (1903).

[4]) Freundlich u. Seal, Kolloidzeitschr. **11**, 257 (1912).

[5]) Lewites, Kolloidzeitschr. **2**, 166 (1907).

[6]) Samec, Kolloidchem. Beihefte **3**, 1 (1912).

ähnlich gegensätzlichem Sinne von den zwei Gruppen von Salzen beeinflusst, wie die Zähigkeit der Gallerten. Dafür, dass Reibungseinflüsse hier mitspielen, kann man auch anführen, dass hier, bei der Erstarrung der Gallerten, auch Nichtleiter einen Einfluss geltend machen, deren Indifferenz als Fällungsmittel extra hervorgehoben wurde (S. 312); von Pauli und Rona[1]), sowie von Samec ist nämlich gezeigt worden, dass Glyzerin, Traubenzucker und Rohrzucker die Gallertenbildung bei Gelatine und Stärke begünstigen, während z. B. Harnstoff sie hemmt; dem entspricht, dass die ersten zwei die Viskosität erhöhen, letzterer sie vermindert.

Für die Erklärung der Salzeinflüsse auf die Quellung und Gallertenbildung sind dann wohl weiter durch die Salze erzeugte Löslichkeitsänderungen zu berücksichtigen; wir können uns diese, etwa im Sinne der Hydrattheorie, aus der Konkurrenz zwischen der Hydrophilie der Kolloide und derjenigen der Ionen resultierend denken; der Beginn einer Salzschrumpfung erschiene dann als die erste Stufe eines Dehydratisierungsprozesses, dessen kontinuierliche Fortführung mit der Ausfällung des Kolloids endete.

Aber auch hiermit ist sicher nicht genug zur Erklärung gesagt, sondern es sind noch weitere Momente zu berücksichtigen; dafür spricht erstens, dass, nach den übereinstimmenden Versuchen von v. Schroeder[2]) und Wo. Ostwald[3]), die Veränderung der Gelatiniergeschwindigkeit, bzw. der Quellungsgeschwindigkeit mit der Salzkonzentration, graphisch dargestellt, einen sehr komplizierten Verlauf mit mehreren Maxima, bzw. Minima zeigt, und zweitens, dass, wenn auch Schrumpfung und Fällung in mancher Hinsicht als verschiedene Etappen eines und desselben Entwässerungsprozesses aufgefasst werden können, doch auch verschiedene Umstände gegen diese Gleichsetzung sprechen. Kaliumchlorid lässt z. B. mit wachsender Konzentration Gelatine mehr und mehr aufquellen, d. h. Wasser aufnehmen, bis bei einer bestimmten Salzkonzentration und zugehöriger maximaler Quellung Fällung eintritt, und Rohrzucker andererseits entzieht der Gallerte Wasser, bringt sie zum Schrumpfen und hemmt doch gleichzeitig die Fällung durch ein Salz innerhalb derselben (Pauli und Rona).

Die Fällung bei sehr hohen Salzkonzentrationen trägt eben ausser den Kennzeichen der Aussalzvorgänge doch auch noch Züge der uns

---

[1]) Pauli, Pflügers Arch. **71**, 333 (1898); Pauli u. Rona, Hofmeisters Beitr. **2**, 1 (1902).

[2]) v. Schroeder, loc. cit.

[3]) Wo. Ostwald, Pflügers Arch. **111**, 581 (1906), auch **108**, 563 (1905).

von der Fällung der Suspensionskolloide her geläufigen Reaktionen. Daran erinnert besonders eine von Wo. Ostwald[1]) zuerst bemerkte Tatsache: der Einfluss der Salze auf die Hitzekoagulation der Eiweisskörper (S. 308) gestaltet sich nämlich so, dass kleine Mengen relativ stark wirken, grössere relativ schwächer und schwächer, gerade so, wie man es erwarten könnte, wenn dem Einfluss der Salze eine Adsorption zugrunde läge. In der Tat lässt sich die Abhängigkeit der Koagulationstemperatur von der Konzentration ganz gut durch die früher (Kap. 6) oft genannte Adsorptionsgleichung darstellen, was nicht nur für ein durch Säure oder Lauge verändertes Eiweiss gilt [Wo. Ostwald, Pauli und Handovsky[2])], welches, wie wir sehen werden, den Suspensionskolloiden nahe verwandt ist, sondern auch für genuines Eiweiss [Pauli und Handovsky[3])]. Und wenn auch hierbei die bekannte lyotrope Anionenreihe sich geltend macht, so können wir daran erinnern, dass, wenn auch die neutralen Alkalisalze alle nur schwach adsorbierbar sind, doch sowohl bei der Adsorption an Luft (S. 215) als auch an Quecksilber (S. 310) Differenzen zum Vorschein kommen, welche dieselbe Anionenfolge erkennen lassen, wie wir sie nun gewohnt sind. Freilich sind die Differenzen im allgemeinen kleiner, als wie wir sie bei den Zustandsänderungen der hydrophilen Kolloide beobachten; Porges und Neubauer[4]) geben beispielsweise an, dass, so verschieden die Anionen der Alkalisalze auch auf eine Lösung des hydrophilkolloiden Lecithins wirken, sie sich gegen eine Suspension von Cholesterin ziemlich gleichförmig verhalten.

Einfluss der Neutralsalze auf den osmotischen Druck der hydrophilen Kolloide. Wir haben bereits (S. 272) erfahren, dass der osmotische Druck von Eiweiss und von Gelatine, also von hydrophilen Kolloiden, durch Neutralsalze stark vermindert wird. Hier haben wir dem noch hinzuzufügen, dass die Salze nach Mass ihrer lyotropen Eigenschaften verschieden stark wirken. Die folgende Tabelle nach Lillie[5]) zeigt z. B., dass die Anionen sich in die übliche Reihe $SO_4 > Cl > Br > J > NO_3 > SCN$ ordnen:

---

[1]) Wo. Ostwald, Kolloidzeitschr. 2, 108 (1907).

[2]) Pauli, Hofmeisters Beitr. 10, 53 (1907); Pauli u. Handovsky, Biochem. Zeitschr. 18, 340 (1909) u. 24, 239 (1910).

[3]) Pauli u. Handovsky, Hofmeisters Beitr. 11, 415 (1908).

[4]) Porges u. Neubauer, Biochem. Zeitschr. 7, 152 (1907).

[5]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. 20, 127 (1907). Siehe auch Moore u. Roaf, Biochem. Journ. 2, 34 (1907) u. Roaf, Quarterly Journ. Exper. Physiol. 3, 75 (1910). Ferner S. 332.

1·25% Eialbumin

Salzzusatz:	osm. Druck in mm *Hg*
0	21·6
$^1/_{24}$-mol. *KSCN*	5·7
KNO_3	5·5
KJ	5·3
KBr	4·8
KCl	4·4
K_2SO_4	3·9

Eine Deutung vom Standpunkt der Hydrattheorie erscheint nicht ganz einfach. Ob eine Dispersitätsverminderung durch den Salzzusatz zustande kommt, ist nicht nachgewiesen.

Einfluss von Säure oder Lauge auf die elektrische Ladung der hydrophilen Kolloide. Viel mehr als bisher werden wir an die Verhältnisse bei den Suspensionskolloiden erinnert werden, wenn wir uns nunmehr der Wirkung auch anderer Elektrolyte auf die hydrophilen Kolloide, nämlich der Wirkung von Säuren, Basen, Erdalkali- und Schwermetallsalzen zuwenden. Beim Studium dieser Wirkungen wollen wir von einem Eiweiss ausgehen, das durch wochenlange Dialyse möglichst von anhaftenden Elektrolyten befreit worden ist. Ein solches Eiweiss hat nach Pauli[1]) folgende Eigenschaften: durch grosse Mengen von Alkalisalzen kann es ausgefällt werden, dagegen ist es, im Gegensatz zu dem bekannten Verhalten von gewöhnlichen Eiweisslösungen, gegen kleinere Mengen von *Zn*-, *Cu*-, *Hg*-, *Fe*- und *Pb*-Salzen unempfindlich. In einem Potentialgefälle von beträchtlicher Steilheit verhält es sich wie ein schwacher amphoterer Elektrolyt; d. h. es bewegt sich sehr langsam nach beiden Polen[2]), etwas stärker allerdings zum positiven Pol, das „amphotere Eiweiss" verhält sich also speziell wie ein amphoterer Elektrolyt, dessen Säuredissoziationskonstante ein wenig über die Basendissoziationskonstante überwiegt (siehe S. 139ff.). Zu dem gleichen Resultat kamen wir auch schon früher (S. 140) auf einem anderen Wege. An diesem elektrischen Verhalten wird auch nichts geändert, wenn neutrales Alkali- oder Erdalkalisalz zugefügt wird. So

[1]) Pauli, Hofmeisters Beitr. **7**, 531 (1906).

[2]) Siehe Landsteiner u. Pauli, Verhandl. 25. Kongress f. inn. Medizin 1908, 571; Michaelis, Biochem. Zeitschr. **19**, 181 (1909), auch **17**, 231 (1909) u. **28**, 1 (1910); Bottazzi, Arch. di Fisiol. **7**, 579 (1909). Über Apparate zur Beobachtung der elektrischen Überführung des Eiweisses siehe: Biltz, Much u. Siebert, Behrings Beitr. 1905; Bechhold, Münch. mediz. Wochenschr. 1907, Nr. 39; Landsteiner u. Pauli loc. cit.; Michaelis, Biochem. Zeitschr. **16** 81 (1909).

weit verhält sich das dialysierte Eiweiss demnach ganz anders, als ein Suspensionskolloid. Denn dieses ist immer im Solzustand deutlich geladen; dialysiert man es, um die aufladenden Elektrolyte zu entfernen, so wird es instabil, gegen Schwermetallsalze ist es noch empfindlicher, als gegen die Leichtmetallsalze, während das amphotere Eiweiss gegen diese beide gleich resistent ist.

Sobald man nun aber zu der Lösung des amphoteren Eiweisses Säure oder Lauge hinzusetzt, dann nimmt es positive, bzw. negative Ladungen auf und wird nun qualitativ und quantitativ ganz anders empfindlich gegen weitere Elektrolytzusätze. Diese elektropositive Ladung in Gegenwart von H^+, die negative in Gegenwart von OH^- ist aber genetisch komplizierter, als die oft genannten und scheinbar ganz analogen Ladungsänderungen von Suspensionskolloiden in Gegenwart von Säure und Lauge. Nur zum Teil dürfte es sich um Adsorptionspotentiale handeln, welche dem suspensionskolloiden Charakter des Eiweisses entsprächen; zum anderen Teil handelt es sich hingegen um Änderung der typisch amphoteren Dissoziation des hydrophilen, d. h. den echt gelösten Körpern vergleichbaren Eiweisses. Die Beweise oder Anhaltspunkte für die Auffassung der Eiweisskörper als Ampholyte sollen hier nicht rekapituliert werden; wir kommen so wie so noch einmal darauf zu sprechen (S. 330). Es mag zunächst nur daran erinnert sein, dass hier, beim Zusatz von Säure oder Lauge zu einer Eiweisslösung, wie die elektromotorischen und die Leitfähigkeitsprüfungen ergaben, viele *H*- oder *OH*-Ionen durch Bindung verschwinden, und dass darin schon sich ein grosser Unterschied gegen die Suspensionskolloide unter den gleichen Umständen dokumentiert. Aber, wie gesagt, an die Suspensionskolloide erinnern die Eiweisslösungen, denen Säure oder Lauge zugesetzt ist, doch auch wieder, und zwar vor allem in ihrer Empfindlichkeit gegen Salze.

Die Fällung von Säure- und Laugeneiweiss durch Neutralsalze. Nämlich[1]) in Gegenwart kleiner Säuren- und Laugenmengen nimmt erstens das Fällungsvermögen der Alkalisalze zu, umso mehr, je grösser die Reaktionsänderung. Zweitens werden die bis dahin reversiblen Eiweissflockungen mehr und mehr (etwa von 0·03-norm. Säure ab) irreversibel. Drittens kehrt sich der Einfluss der positiven oder negativen Ladung im Sinn der Hardyschen Regel (S. 283) hervor, und zwar insoweit, als diejenigen Ionen der Alkalisalze, welche positives „Säureeiweiss" am stärksten fällen, auf das negative „Laugeneiweiss" gerade am schwächsten wirken. Dieses Verhalten bedarf, weil es in einer

[1]) Pauli, Hofmeisters Beitr. 5, 27 (1903).

ganzen Anzahl wichtiger physiologischer Vorgänge Parallelen hat, einer genaueren Erörterung. Die erste derartige Beobachtung stammt von Posternak[1]); er stellte z. B. folgendes fest:

Eiweiss von Picea excelsa wird gefällt:

aus saurer Lösung (positiv) durch:	aus alkalischer Lösung (negativ) durch:
0·325 Mole $NaCl$	0·148 Mole $NaCl$
0·200 „ $NaBr$	0·206 „ $NaBr$
0·116 „ $NaNO_3$	∞ „ $NaNO_3$
0·069 „ NaJ	∞ „ NaJ

Beide Male stossen wir also auf die geläufige lyotrope Anionenreihe, aber die Richtung der Wirksamkeitssteigerung von Ion zu Ion ist das eine Mal gerade umgekehrt wie das andere Mal. Das gleiche gilt für die Kationen; in saurer Lösung steigt ihr Fällungsvermögen nach der Reihe NH_4, $K < Na$, in alkalischer nach der Reihe: $Na < K$, NH_4. Das gleiche beobachteten Pauli[2]) und ich[3]) in ausgedehnteren Studien; die Fällung von positivem Eiweiss wird danach von den Anionen gemäss der Reihe: $CH_3COO < Cl < NO_3 < Br < J < SCN$ gefördert, negatives Eiweiss verhält sich genau umgekehrt; die Kationen fällen Säureeiweiss in der Richtung: $Cs < Rb < K < Na < Li$, Laugeneiweiss dagegen in der Richtung $Li < Na < K < Rb < Cs$.

Es ist nun von grossem theoretischen Interesse, dass man dieser selben Reihenumkehr auch bei den Neutralsalzwirkungen in exquisit homogenen Lösungen begegnen kann. Ich [loc. cit.][4]) wies zuerst darauf hin, dass nach den alten Untersuchungen von Spohr[5]) die Geschwindigkeit der Esterkatalyse durch Säure (siehe S. 150) und der Rohrzuckerinversion durch Säure (S. 146) von den Anionen der Alkalisalze in der Reihenfolge: $SO_4 < Cl < Br$ gesteigert wird, während bei der Verseifung der Ester durch Lauge (S. 152) nach Arrhenius[6]), Spohr[7]) und mir die Anionen den Prozess in der inversen Folge: $J < NO_3 < Br < Cl < CH_3COO < S_2O_3 < SO_4$, Tartr., Oxalat begünstigen[8]). Ferner wies ich nach, dass die Kationen bei der Säurekatalyse der Ester

[1]) Posternak, Ann. Inst. Pasteur **15**, 85 (1901).

[2]) Pauli, Hofmeisters Beitr. **5**, 27 (1903). Siehe auch: Pauli u. Falek, Biochem. Zeitschr. **47**, 269 (1912).

[3]) Höber, Hofmeisters Beitr. **11**, 35 (1907).

[4]) Siehe auch 2. Aufl. 1906, S. 245.

[5]) Spohr, Journ. f. prakt. Chemie [2] **33**, 265 (1886).

[6]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 110 (1887).

[7]) Spohr, Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 194 (1888); auch Koelichen ebenda **33**, 176 (1900).

[8]) Über das abweichende Verhalten des Rhodanions s. Freundlich u. Seal, Kolloidzeitschr. **11**, 257 (1912).

in der Reihenfolge: $Cs < Rb < K < Na < Li$, bei der Verseifung durch Lauge dagegen in der Reihe: $Li < K < Rb < Cs$ wirken. Wir haben also ein vollkommenes Pendant zu den Verhältnissen bei den Eiweisslösungen.

Da diese Erscheinungen in den Rahmen der landläufigen Anschauungen vom Lösungszustand entsprechend der van't Hoffschen Theorie absolut nicht hineinpassen, so liegt es bei Erklärungsversuchen natürlich nahe[1]), hier einmal von den in diesem Falle relativ bekannten Verhältnissen bei den kolloiden Lösungen auszugehen, bei denen die nachweisbare Umladung der Kolloidkomplexe durch H^+ und OH^-, das Bestehen der Hardyschen Regel und vieles andere ein gewisses Verständnis für ähnliche Änderungen im Reaktionsgang unter dem Einfluss von Säure und Lauge eröffnet hat, und die im Studium der dispersen Systeme entstandenen Vorstellungen auf die homogenen Systeme zu übertragen. Einen solchen Versuch hat Schade[2]) gemacht, wie schon einmal erwähnt wurde (S. 311). Nach seinem Dafürhalten ist das Wasser eine kolloide Lösung von $(H_2O)_n$ in H_2O, die Kolloidität ist dann abhängig zu denken von den jeweilig anwesenden Ionen, positive und negative werden einander gegensinnig beeinflussen, und daher ist vorauszusehen, dass in Gegenwart von H^+ eine gewisse Reihe von Anionen gerade umgekehrt auf den Dispersitätszustand des Wassers wirken wird, als in Gegenwart von OH^-. So könnte man sich die von Höber ermittelten Erscheinungen ungefähr zurechtlegen. Doch fehlt zu einer sicher begründeten Theorie der Neutralsalzwirkungen noch viel, wie sich auch aus dem folgenden ergeben wird.

Die sogenannten „Übergangsreihen" bei der fällenden Wirkung der Neutralsalze. Wenn bei ausgesprochen saurer und ausgesprochen alkalischer Reaktion die Kationen und Anionen konträre Wirkungen äussern, so wird man sich auch fragen, wie die Wirkungen bei neutraler Reaktion beschaffen sind. Darüber belehren etwa folgende Angaben nach meinen Untersuchungen (loc. cit.) über die Fällbarkeit von Hühnereiweiss:

Fällungsmittel	Kationenfolge
0·03-norm. HCl + 0·5-norm. Chloride	$\boldsymbol{Cs < Rb < K < Na < Li}$
0·03-norm. HCl + 0·15-norm. Bromide	$Rb < Cs < K < Na < Li$
3·0-norm. Na_2SO_4 + 1·5-norm. Nitrate	$Cs < Li < Rb, K < Na$
3—5-norm. Sulfate	$Li < Cs < Rb < Na$
3·5—5-norm. Chloride	$Li < Cs < Na < Rb < K$
0·03-norm. $NaOH$ + 0·5-norm. Bromide	$Na < Rb < K < Li < Cs$
0·03-norm. $NaOH$ + 0·5-norm. Chloride	$Na < K < Li < Rb < Cs$
0·03-norm. $NaOH$ + 0·35-norm. Chloride	$\boldsymbol{Li < Na < K < Rb < Cs}$

[1]) Siehe Höber, loc. cit. S. 63.

[2]) Schade, Kolloidzeitschr. 7, 26 (1910).

In der ersten und in der letzten Zeile der Tabelle finden sich also Reihe und Gegenreihe in der bekannten Anordnung *Li*, *Na*, *K*, *Rb*, *Cs*; dazwischen liegen „Übergangsreihen", welche zwischen Anfangs- und Endglied vermitteln. In den Organismen befinden sich die hydrophilen Kolloide meist bei angenähert neutraler Reaktion; deshalb wirken dort, wie wir sehen werden, die Kationen nicht in der Reihenfolge der Atomgewichte *Li*, *Na*, *K*, *Rb*, *Cs*, sondern in unregelmässiger Folge, nach einer der Übergangsreihen.

Ähnliche Verhältnisse sind beim Studium der Anionenwirkungen anzutreffen; auch da führen Übergangsreihen von der gewöhnlichen lyotropen Reihe zu ihrer Gegenreihe. Dies soll ebenfalls durch ein Beispiel belegt werden, und zwar durch ein Beispiel, das auch vielleicht von physiologischem Interesse ist. Eventuell genügt es nämlich, allein die Salzkonzentration zu verändern, um eine Anionenfällungsreihe über die Übergangsreihen in die inverse Reihe überzuführen. Ich (loc. cit.) fand z. B. folgende Koagulationstemperaturen für Hühnereiweiss bei verschiedenen Salzkonzentrationen:

1. Koagulationstemperatur bei 0·5-norm. Salzgehalt.

	NH_4	*Li*	*Na*	*Rb*	*Cs*	*K*
CH_3COO	—	61·8	62·4	—	—	62·0
Cl	61·9	61·6	62·6	62·7	65·7	62·0
Br	61·9	63·6	64·3	—	66·2	66·5
NO_2	62·1	65·8	67·0	—	—	66·4
J	67·2	70·0	70·6	76·2	—	76·5
SCN	68·1	73·9	76·8	—	—	77·2

2. Koagulationstemperatur bei 0·25-norm. Salzgehalt.

	NH_4	*Li*	*Na*	*Rb*	*Cs*	*K*
CH_3COO	—	60·2	60·2	—	—	60·2
Cl	60·1	60·0	60·6	60·4	61·4	60·2
Br	59·4	59·6	59·6	—	59·4	60·4
NO_3	59·4	60·0	60·6	—	—	60·5
J	57·7	58·6	59·6	57·5	59·0	61·1
SCN	56·9	57·6	62·7	—	—	63·3

3. Koagulationstemperatur bei 0·15-norm. Salzgehalt.

	NH_4	*Li*	*Na*	*K*
CH_3COO	—	59·0	58·8	59·5
Cl	59·4	59·0	59·6	59·3
J	57·2	57·5	57·8	57·6
SCN	56·7	57·0	58·0	—

Die Anionen wirken also bei 0·5-norm. Gehalt gemäss der gewöhnlichen lyotropen Reihe, bei 0·15-norm. bereits zumeist im entgegengesetzten Sinne. Nach Ehrenberg[1]) scheint Entsprechendes für die Beeinflussung der Quellung von Gelatinegallerte durch die Salze zu gelten.

Fragt man nach Analoga hierzu im Gebiet der homogenen Systeme, so muss man sagen, dass solche noch so gut wie gar nicht existieren, weil die Neutralsalzwirkungen dort systematisch bei ganz verschiedenen Aziditäts- und Alkaleszenzgraden noch gar nicht untersucht worden sind. Nur unter den vorhandenen Angaben über Löslichkeitsbeeinflussung finden sich einige, welche auf das Vorkommen von Übergangsreihen auch in diesen Systemen hindeuten (Höber loc. cit.).

Wir wollen nun zur Wirkung der Erdalkali- und Schwermetallsalze auf elektrisch aufgeladenes, nicht amphoteres Eiweiss übergehen. Wir kommen damit wieder zu physiologisch wichtigen Reaktionen. Aus der früher (S. 320) gemachten Angabe, dass möglichst elektrolytfreies, amphoteres Eiweiss durch kleine Mengen Schwermetallsalz nicht gefällt wird, ging schon hervor, dass dieses Eiweiss nicht unter physiologischen Bedingungen existiert. In der Tat werden wir auch noch sehen, dass das Eiweiss in den organischen Säften und Zellen stets eine deutliche elektrische Ladung, und zwar meist negative Ladung, führt (siehe S. 331).

Einfluss der Erdalkalisalze auf die hydrophilen Kolloide. Wie besonders von Pauli[2]) gezeigt wurde, erzeugen die Salze der Erdalkalien *Ba*, *Sr* und *Ca* in gewöhnlichen Eiweisslösungen irreversible Niederschläge. Gleichzeitig anwesende Anionen sind auf die Grösse der Flockung gemäss der lyotropen Reihe von Einfluss, jedoch begünstigen Rhodanid und Jodid die Fällung am meisten, welche sonst am stärksten lösend wirken. Die Anionenreihe hat sich also umgedreht. Dies hängt nach Pauli damit zusammen, dass in undialysierten Eiweisslösungen die Erdalkalisalze mit den anwesenden HCO_3- und HPO_4-Ionen unter Freimachen von H^+ reagieren, die H-Ionen laden dann das bis dahin negative Eiweiss um, und dementsprechend wirken dann auch die Anionen in umgekehrter Folge. Den übrigen Erdalkalien ist nach Pauli nicht vergleichbar das Magnesium, welches auf Eiweiss wie ein Alkalimetall wirkt.

Porges und Neubauer[3]) studierten auch die Wirkung der

[1]) R. Ehrenberg, Biochem. Zeitschr. **53**, 356 (1913).
[2]) Pauli, Hofmeisters Beitr. **5**, 27 (1903).
[3]) Porges u. Neubauer, Biochem. Zeitschr. **7**, 152 (1907).

Erdalkalisalze auf Lecithin; nach ihrer Angabe ist die Fällungskraft der Erdalkalisalze erheblich grösser als die der Alkalisalze, was nach Pauli bei der Eiweissfällung nicht zutrifft, hier gehört *Mg* auch durchaus mit zur Gruppe der Erdalkalien; die Wirkungsstärke stuft sich ab in der Reihenfolge: $Ba > Sr > Ca > Mg$. Danach erinnert das Verhalten des Lecithins mehr an das Verhalten eines Suspensionskolloids, als das des Eiweisses, insofern als sich bei ihm der Einfluss der Wertigkeit deutlicher zeigt.

Einfluss der Schwermetallsalze auf die hydrophilen Kolloide. Die Schwermetallsalze sind gegenüber natürlichem, schwach elektronegativem Eiweiss oder Lecithin starke Fällungsmittel. Ihre Wirkung[1]) erinnert in vieler Hinsicht an die Wirkung von Salzen auf Suspensionskolloide; der Einfluss des begleitenden Anions tritt fast ganz hinter dem des Kations zurück, die Fällungskraft ist so gross, dass eventuell schon bei $^1/_{10\,000}$-Normalität die Wirkung eintritt, die Niederschläge sind irreversibel. Ferner treten hier die beim Studium der Suspensionskolloide erwähnten „unregelmässigen Reihen" auf[2]) (S. 297), welche natürlich gerade so wie dort von einer Umladung des Kolloids durch das kolloide Schwermetallhydroxyd herrühren, das bei grösseren Verdünnungen der Schwermetallsalze infolge ihrer hydrolytischen Spaltung anwesend ist[3]).

Beiläufig mag erwähnt werden, dass die unregelmässigen Reihen an Lecithinlösungen von Porges und Neubauer auch schon bei der Einwirkung von Alkali- und Erdalkalisalzen gefunden wurden, wie folgende Beispiele zeigen:

1·4 % Lecithin.

Normalität	$NaCl$	$(NH_4)_2SO_4$	$MgSO_4$	$MgCl_2$
konzentr.	—	+++	—	—
5	—	±	—	—
3	±	±	+	—
1·5	++	±		
1	+++	+++	+++	+++
$^1/_2$	+++	+++	+++	
$^1/_5$	—	+++	++	—
$^1/_{10}$	—	—	—	
$^1/_{20}$	—	—	—	—
$^1/_{100}$	—	—	+++	+++
$^1/_{500}$	—	—	—	—

Diese Erscheinungen sind bisher nicht zureichend erklärt.

[1]) Siehe dazu: Pauli, Hofmeisters Beitr. **6**, 233 (1905); Porges u. Neubauer loc. cit.; auch Galeotti, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **40**, 492 (1904).

[2]) Siehe auch Buxton u. Rahe, Journ. of Med. Research **20**, 311 (1909) u. **22**, 483 (1910).

[3]) Siehe besonders Pauli u. Flecker, Biochem. Zeitschr. **41**, 461 (1912).

Einfluss der Salze seltener Erden. Diese Salze, die durch die Dreiwertigkeit ihrer Kationen ausgezeichnet sind, sind grösstenteils, im Gegensatz zu den Schwermetallsalzen, Salze starker Basen und deshalb so gut wie gar nicht hydrolysiert[1]). Ihre fällenden Eigenschaften müssen deshalb auch leichter zu übersehen sein, als bei den Schwermetallsalzen. Bisher liegen jedoch nur wenige Beobachtungen darüber vor. Nach Mines[2]) flocken Yttrium-, Lanthan- und Thuliumchlorid Hühnereiweiss, Plasma und Hämoglobin schon in geringer Konzentration aus (siehe auch S. 252), sie sind hier also ähnlich aktiv wie gegenüber den Suspensionskolloiden (siehe S. 282), und man wird diese Wirksamkeit deshalb wie dort auf den Einfluss der dreiwertigen Kationen beziehen. Nach Mines ist aber die Wertigkeit sicherlich nicht das allein Entscheidende. Denn während die Suspensionskolloide von jedem Salz mit dreiwertigem Kation, also ausser von den Salzen seltener Erden z. B. auch von Kobaltiaksalzen mit dreiwertigem Kation, z. B. dem Hexamminkobaltchlorid, leicht ausgeflockt werden, sind die hydrophilen Kolloide gegen die letzteren weit weniger empfindlich. Wir werden darauf später bei Erörterung der physiologischen Salzwirkungen zurückzukommen haben.

Überblick über die Salzfällungen der hydrophilen Kolloide. Zusammenfassend können wir nach alledem über das relative Fällungsvermögen der einzelnen Salze sagen: während bei der Fällung der Suspensionskolloide hauptsächlich die Wertigkeit des fällenden Ions, d. h. die Anzahl Ladungen, die es trägt, über seine Fällungskraft entscheidet, finden wir bei den hydrophilen Kolloiden als wesentliches Ergebnis, dass Alkali- und Erdalkalisalze, auch Kobaltiaksalze, trotz verschiedener Wertigkeit der Kationen gleich schwach fällen (wobei die Erdalkalisalze freilich irreversible, die Alkalisalze reversible Fällungen erzeugen), während die Salze aller übrigen Metalle starke Fällungsmittel sind.

Diese Verschiedenheit kann hier vielleicht in passender Weise durch Gegenüberstellung zweier Versuche von Bechhold[3]) an organischen Objekten illustriert werden; in dem einen handelt es sich um die Ausflockung oder Agglutination von Agglutininbakterien, von denen wir früher (S. 299) gesehen haben, dass sie den Suspensionskolloiden vergleichbar sind, in dem anderen um die Ausflockung von

---

[1]) R. J. Meyer u. Hauser, Die Analyse der seltenen Erden und der Erdsäuren. Stuttgart 1912.

[2]) Mines, Journ. of physiol. **42**, 309 (1911). Ferner Kozawa, Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

[3]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 385 (1904).

gewöhnlichen Typhusbakterien, welche sich eher den hydrophilen Kolloiden ähnlich verhalten[1]).

Fällender Elektrolyt	Fällungswerte für Agglutininbakterien	Bakterien
Na_2SO_4	55	—
$NaCl$	25	∞
$MgSO_4$	2·5	∞
$CaCl_2$	5	∞
$BaCl_2$	5	∞
$ZnSO_4$	1	10
$CaCl_2$	1	2·5
$Al_2(SO_4)_3$	0·25	0·5
$Fe_2(SO_4)_3$	0·1	0·25

Weiter soll noch eine Tabelle nach Versuchen von Hardy[2]) angefügt werden, um zu zeigen, wie weit eventuell auch Eiweiss den Charakter eines Suspensionskolloids annehmen kann. Hardy verwendete eine stark verdünnte Lösung von hitzedenaturiertem Eiweiss, dass entweder durch Säure positiv oder durch Lauge negativ aufgeladen wurde, und prüfte dann die Fällbarkeit durch Salze. Er fand folgendes:

Eiweiss positiv. Es koagulieren:

sofort	nicht
$Al_2(SO_4)_3$	$CuCl_2$
$CuSO_4$	$Cd(NO_3)_2$
K_2SO_4	$BaCl_2$
Na_2SO_4	$NaCl$
$MgSO_4$	
mehrfach geladene Anionen	einfach geladene Anionen

Eiweiss negativ. Es koagulieren:

sofort	bei gelindem Erwärmen	nicht
$Al_2(SO_4)_3$	$MgSO_4$	Na_2SO_4
$Cd(NO_3)_2$	$BaCl_2$	K_2SO_4
$CuSO_4$	$CaCl_2$	$NaCl$
$CuCl_2$		
mehrfach geladene Kationen		einfach geladene Kationen

Man sieht, wie ausgeprägt hier die Schulzesche und die Hardysche Regel zur Geltung kommen.

---

[1]) Vergleichbar mit der Flockung hydrophiler Kolloide ist auch die Agglutination roter Blutkörperchen, s. Hirschfeld, Arch. f. Hygiene **63**, 237 (1907).

[2]) Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900).

Einfluss mehrerer Elektrolyte auf die Fällbarkeit der hydrophilen Kolloide. Es bleibt nun noch übrig, von der kombinierten Wirkung mehrerer Elektrolyte etwas zu sagen, in Parallele zu ähnlichen Erörterungen bezüglich der Suspensionskolloide (S. 302). Pauli[1]) erhielt z. B. bei Salzmischung folgende Effekte:

Eiweiss in:			Lösung von Eiweiss
0·1-norm.	$Ca(SCN)_2$		milchig getrübt
„	„	+ 2·0-norm. $NH_4 . CH_3COO$	klar
„	„	„ $Na . CH_3COO$	klar, einige Flöckchen
„	„	„ $NaCl$	milchig opak
„	„	„ NH_4Cl	klar

Also Salze, welche jedes für sich bei genügender Konzentration fällend wirken, hemmen einander bei Kombination. Beachtet man die auf S. 322 und 325 erwähnten Tatsachen, so wird man zu der Erklärung neigen, dass die *Ca*-Ionen, welche auf eine Entladung, bzw. positive Aufladung des negativen Eiweisses hinarbeiten, von den CH_3COO- oder *Cl*-Ionen antagonistisch beeinflusst werden. Jedenfalls liegt das entscheidende Moment für den Effekt dieser Kombination hier in der Mischung eines Salzes mit zweiwertigem Kation mit einem Alkalisalz; denn die Wirkung der Vermischung zweier Alkalisalze ist nach mehrfachen Erfahrungen im allgemeinen nur einfach gleich der Summe der Einzelwirkungen.

Isoelektrisches Verhalten und Instabilität bei den hydrophilen Kolloiden. Nachdem wir gefunden haben, dass es doch auch bei der Fällung der hydrophilen Kolloide recht häufig auf die Wirkung entgegengesetzt geladener Bestandteile aufeinander ankommt, gerade so wie bei den Suspensionskolloiden, wollen wir prüfen, ob auch, wie dort, Entladung oder, nach Hardys Ausdruck, isoelektrisches Verhalten gleichbedeutend ist mit maximaler Instabilität. Dies erscheint im ersten Augenblick der Analogisierung selbstverständlich; für hitzedenaturiertes Eiweiss wurde es zudem früher schon nachgewiesen (S. 281). Sobald man sich jedoch die besonderen Charaktere der hydrophilen Kolloide vergegenwärtigt, kann man auch andere Erwartungen hegen. Wir wollen zunächst die experimentellen Ergebnisse prüfen.

Michaelis und Rona[2]) haben gezeigt, dass in der Tat bei vielen

[1]) Pauli, Hofmeisters Beitr. 5, 27 (1903); auch 6, 233 (1905).

[2]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. 27, 38 (1910); 28, 193 (1910) ferner Michaelis u. Davidsohn, ebenda 33, 456 (1911); 30, 481 (1910); 39, 481 (1912). Siehe auch Sörensen, Ergebnisse der Physiologie 12, 516 (1912); Michaelis Biochem. Zeitschr. 47, 250 (1913).

hydrophilen Kolloiden, bei Serumglobulin, bei Kasein, Edestin, Gliadin und den Nukleoproteiden der isoelektrische Punkt mit dem Punkt maximaler Fällung zusammenfällt, während Serumalbumin und Hämoglobin im isoelektrischen Punkt stabil sind. Die Versuche wurden so angestellt, wie schon früher (S. 281) beschrieben wurde: die Eiweisskörper wurden mit Gemischen einer schwachen Säure und eines zugehörigen Salzes versetzt und durch Variierung der Säuremenge der H^+-Gehalt variiert; da die notwendigen Säuremengen meist nur klein sind, so bleibt der Gesamtelektrolytgehalt von Gemisch zu Gemisch angenähert konstant. Kasein verhielt sich z. B. in einem Essigsäure-Acetatgemisch (S. 118) folgendermassen:

$10^5 . [H^+] =$	0·22	0·45	0·9	1·8	3·6	7·2	14·4
Trübung sofort	—	—	+	++	+	—	—
„ nach 5 Minuten	—	+	++	Flocken	++	+	—

So wurde gefunden, dass bei einem für jeden Eiweisskörper charakteristischen H^+-Gehalt die Flockung maximal ist; elektrische Überführungsversuche belehren dann, dass bei diesem selben Gehalt das Eiweiss isoelektrisch ist. Die bisherigen Ergebnisse sind in folgender Tabelle nach Michaelis[1]) zusammengestellt:

	Isoelektrischer Punkt bestimmt durch	
	Kataphorese	Flockung
Serumalbumin	$2 . 10^{-5}$	—
Serumglobulin	etwa $4 . 10^{-6}$	$3{\cdot}8 . 10^{-6}$
Kasein	$2 . 10^{-5}$	$2 . 10^{-5}$
Gliadin	—	etwa $5 \cdot 10^{-10}$
Edestin	—	$1 . 10^{-7}$
Oxyhämoglobin	$1{\cdot}8 . 10^{-7}$	—
Pankreasnukleoproteid (Tripsin)	$3 . 10^{-4}$	$3 . 10^{-4}$
Eiweiss aus Typhusbazillen	—	$4 . 10^{-5}$
„ „ Paratyphusbazillen	—	$1 . 10^{-4}$

Die isoelektrischen Punkte liegen also bei auffallend verschiedenen H^+-Gehalten. Dem kann man nun eine bestimmte Deutung geben, wenn wir auf die schon früher einmal (S. 139) diskutierte Auffassung der Eiweisskörper als amphoterer Elektrolyte zurückgreifen. Wir sahen, dass die Bausteine der Eiweisskörper, die Aminosäuren, selber amphotere Elektrolyte sind, so dass schon dadurch die Annahme nahegelegt wird, dass auch der Aminosäurekomplex Eiweiss ein amphoterer Elektrolyt ist. Wir sahen ferner, dass auch bei den amphoteren Elektrolyten von einem isoelektrischen

[1]) Michaelis, Nernst-Festschrift 1912, 308.

Punkt geredet werden kann (S. 139), in dem erstens die Wanderung des Ampholyten im Potentialgefälle in keiner Richtung begünstigt ist, und in dem zugleich ein Löslichkeitsminimum, d. h. maximale Instabilität existiert, weil die Zahl der Ionen in diesem Punkt ein Minimum, die Zahl der undissoziierten und meist an Löslichkeit zurückstehenden Moleküle ein Maximum hat. Nach der Ableitung von Michaelis ist dieser isoelektrische Punkt bei dem amphoteren Elektrolyten definiert durch die Gleichung (S. 139):

$$[H^+] = \sqrt{\frac{k_s}{k_b} k}.$$

Danach können wir auch, wie es ebenfalls schon früher geschah, für einen Eiweisskörper seinen relativen Säure- und Basencharakter, d. h. das Verhältnis seiner Säure- und Basendissoziationskonstante $\frac{k_s}{k_b}$ berechnen. Die Tatsache, dass manche Eiweisskörper, wie z. B. Serumalbumin und Hämoglobin, im isoelektrischen Punkt nicht ausflocken, würde dann bedeuten, dass die undissoziierten Moleküle relativ gut löslich sind.

Von der sozusagen natürlichen Ladung der Eiweissstoffe sind noch einige weitere Worte zu sagen. Aus den soeben gegebenen Werten für die isoelektrischen Konstanten können wir entnehmen, dass die Albumine und Globuline etwas stärkere Säuren als Basen sind. Dies deckt sich mit dem Befund, dass selbst von beigemischten Elektrolyten nach Möglichkeit befreites Eiweiss mehr anodisch als kathodisch ist (S. 320). Die unter gewöhnlichen Umständen gefundene ausgesprochene, wenn auch nicht starke Negativität von Eiweisskörpern [Höber[1]), Billiter[2])] und von Lecithin (Höber) wird aber wohl zum guten Teil von der Reaktion mit den in Zellen und Säften anwesenden Elektrolyten herrühren; hiermit hängt wohl auch zusammen, dass im allgemeinen die bei der Kolloidfällung gefundene lyotrope Anionenreihe mit der Anionenreihe übereinstimmt, welche sich bei der Salzwirkung auf ein mit Lauge versetztes Eiweiss herausstellt. Andere Eiweisskörper, die man aus Säften oder Organen gewinnt, können freilich auch andere Verhältnisse bieten; so wird z. B. ein von v. Fürth[3]) aus Muskeln dargestelltes Myogen gemäss der Reihe $SO_4 < Cl$, $NO_3 < SCN$ gefällt. Ferner kommen, nach den allerdings nicht ganz einwandfreien Untersuchungen von Iscovesco[4]) über die Fällbarkeit von Eiweisskörpern (siehe S. 301) aus verschiedenen organischen Flüssigkeiten mit negativem kolloiden As_2S_3 und positivem kolloiden $Fe(OH)_3$, im Körper neben den negativen Eiweissstoffen häufig auch positive vor. Endlich haben

[1]) Höber, Pflügers Arch. **101**, 607 (1904); **102**, 195 (1904).

[2]) Billiter, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 155 (1905).

[3]) v. Fürth, Arch. experim. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 389 (1896).

[4]) Iscovesco, Compt. rend. Soc. Biol. 60 u. 61 (1906); Journ. de physiol. et pathol. gén. **9**, 793 (1907). Siehe auch Bottazzi, Arch. di Fisiol. **7**, 579 (1909).

elektrische Überführungsversuche an Lösungen verschiedener Enzyme, bzw. genaue Bestimmungen des isoelektrischen Punktes ergeben, dass auch hier bald ein saures, bald ein basisches Verhalten vorherrscht [Michaelis[1]), V. Henri[2])] (siehe auch Kap. 14).

An dieser Stelle ist auch noch einmal kurz auf die Agglutination von Zellen durch Elektrolyte zu verweisen. Wir sahen früher, dass suspendierte Zellen sich bei der Ausflockung teils wie Suspensionskolloide (S. 300) und teils wie hydrophile Kolloide (S. 328) verhalten. Gegenüber *H*-Ionen als agglutinierenden Agentien können sie vielleicht ebensowohl den Suspensionen wie den hydrophilen Kolloiden, also Stoffen, die den echt gelösten vergleichbar sind, z. B. den Ampholyten an die Seite gestellt werden. Michaelis[3]) hat nämlich gezeigt, dass Bakterien, wie Kolloide, bei einer bestimmten H^+-Konzentration maximal agglutinieren, und dass das Agglutinationsoptimum für verschiedene Bakterien bei verschiedener H^+-Konzentration gelegen ist. So agglutinieren Typhusbazillen am besten bei $[H^+] = 4.10^{-5}$, Paratyphusbazillen bei 2.10^{-4}, eine bestimmte Sorte von Bacillus enteritidis Gärtner bei 10^{-3}, während Bacterium coli gar nicht durch Säure zu agglutinieren ist. Man darf mit Michaelis wohl annehmen, dass die verschiedenen Agglutinationsoptima die isoelektrischen Punkte bestimmter charakteristischer Bakterienkolloide markieren (siehe dazu S. 330).

Einfluss von Säure und Lauge auf den osmotischen Druck hydrophiler Kolloide. Die Folgen elektrischer Ladungsänderungen bei hydrophilen Kolloiden können sich noch in anderer Hinsicht, als in bezug auf die Stabilität der Lösungen, deutlich von ähnlichen Änderungen bei den Suspensionskolloiden unterscheiden. Fügt man zu einer Lösung von Serumeiweiss, Gelatine oder Hämoglobin etwas Säure oder Lauge, so steigt der osmotische Druck, den das Kolloid ausübt, wie man mit Hilfe eines Osmometers, dessen Membran aus Pergament, Gelatinegallerte, Kollodium oder dergleichen besteht, nachweisen kann. Der Vorgang ist reversibel, d. h. Entfernung der Säure oder Lauge lässt den Druckzuwachs wieder schwinden; um eine Spaltung durch die Säure oder Lauge handelt es sich also nicht (Lillie[4]), Moore und

---

[1]) Michaelis, Biochem. Zeitschr. **16**, 81 u. 486 (1909); **17**, 231 (1909); **19**, 181 (1909); **28**, 1 (1910).

[2]) V. Henri, Biochem. Zeitschr. **16**, 473 (1909). Auch Iscovesco, ebenda **24**, 53 (1910).

[3]) Michaelis, Deutsche mediz. Wochenschr. 1911 Nr. 21; auch Beniasch, Zeitschr. f. Immunitätsforschg. **12**, 268 (1912).

[4]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. **20**, 127 (1907).

Roaf[1])]. Auch schon früher sahen wir den osmotischen Druck hydrophiler Kolloide durch Elektrolytzusatz sich ändern; da handelte es sich aber gerade umgekehrt um Drucksenkung, hervorgerufen durch Zusatz von Alkalisalzen (S. 320, auch S. 272); wir haben es hier also mit etwas anderem zu tun. Auch die Schwermetallionen können nicht die H^+, mehrwertige Anionen nicht die OH^- vertreten, wie man nach den Erfahrungen bei den Suspensionskolloiden meinen könnte; es handelt sich demnach um spezielle Wirkungen der Wasserstoff- und Hydroxylionen. Und damit ist eine Erklärung gegeben oder wenigstens durch das Vorangegangene nahegelegt, nämlich, dass es sich um eine Änderung in der Dissoziation der als Ampholyte aufzufassenden Eiweisskörper handelt. Wenn man zu der Lösung eines gewöhnlichen Ampholyten Säure oder Lauge zusetzt, so nimmt auch dessen Dissoziation stark zu[2]), nach der Regel, dass die Salze schwacher Säuren sowie die Salze schwacher Basen stark dissoziiert sind (siehe S. 113 und 135); ähnliches wird sich in den Eiweisslösungen abspielen, indem sich „Eiweissalze", Albuminate und Salze der Albuminiumbase (S. 141) bilden [Hardy[3]), Sackur[4]), Robertson[5])]. Verdeutlichen wir uns das Mass dieser Wirkungen auf den osmotischen Druck durch ein Beispiel, so findet man für eine 1·5 %ige Gelatinelösung nach Lillie z. B. folgendes:

Osmotischer Druck von 1·5 % Gelatine

bei der *HCl*-Konzentration		bei der *KOH*-Konzentration	
0-norm. =	8·2 mm *Hg*	0-norm. =	7·9 mm *Hg*
$^1/_{3100}$- „	6·8	$^1/_{3100}$- „	14·1
$^1/_{2050}$- „	12·3	$^1/_{620}$- „	23·7
$^1/_{1550}$- „	17·9	$^1/_{412}$- „	25·1
$^1/_{1024}$- „	26·5	$^1/_{310}$- „	29·0
$^1/_{770}$- „	32·4		
$^1/_{620}$- „	34·9		
$^1/_{412}$- „	39·3		

Bei $^1/_{3100}$-norm. *HCl* besteht also ein deutliches Minimum, bei den verschiedenen Laugenzusätzen fehlt etwas der Art. Dieses Minimum ist,

[1]) Moore und Parker, Americ. Journ. of physiol. **7**, 262 (1902); Moore und Roaf, Biochem. Journ. **2**, 34 (1906); Adamson und Roaf, ebenda **3**, 422 (1908); Roaf, Quart. Journ. of Experim. Physiol. **3**, 75 u. 171 (1910).

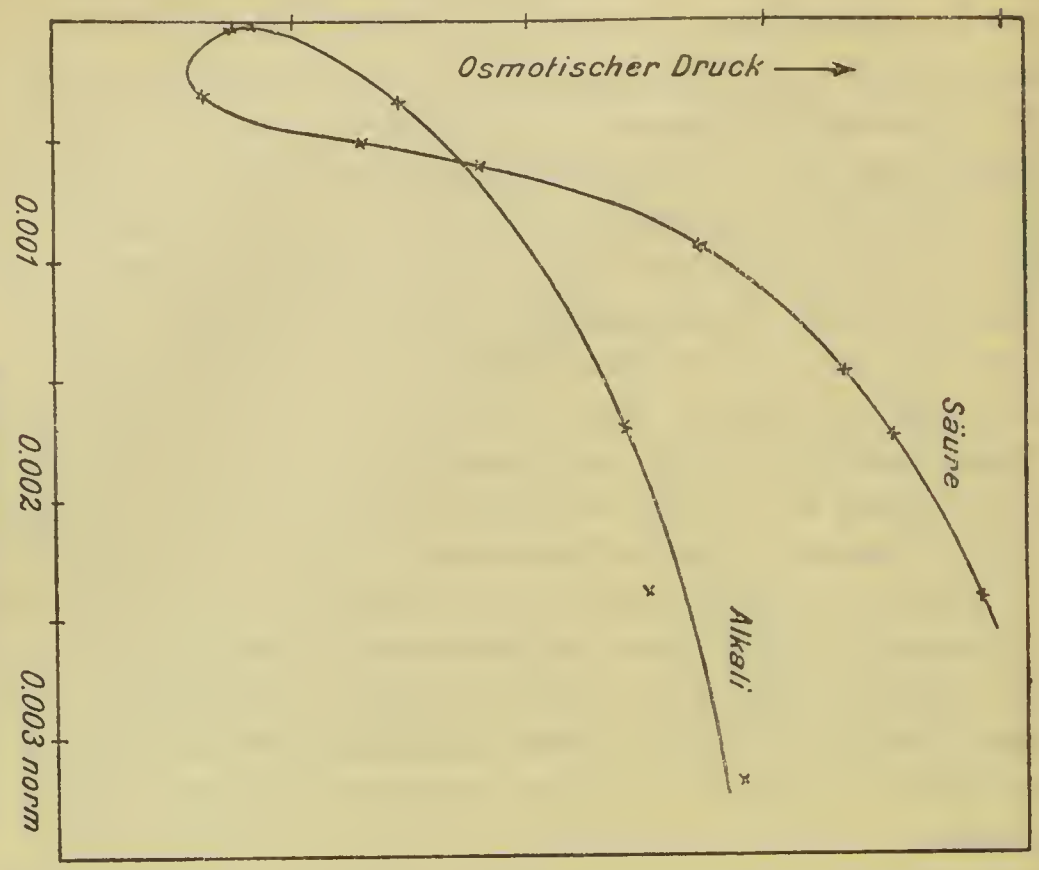
[2]) Siehe: Bredig, Zeitschr. f. Elektrochemie **6**, 33 (1899); Winkelblech, Zeitschr. f. physik. Chemie **36**, 546 (1901).

[3]) Hardy, Journ. of physiol. **33**, 251 (1906).

[4]) Sackur, Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 672 (1902).

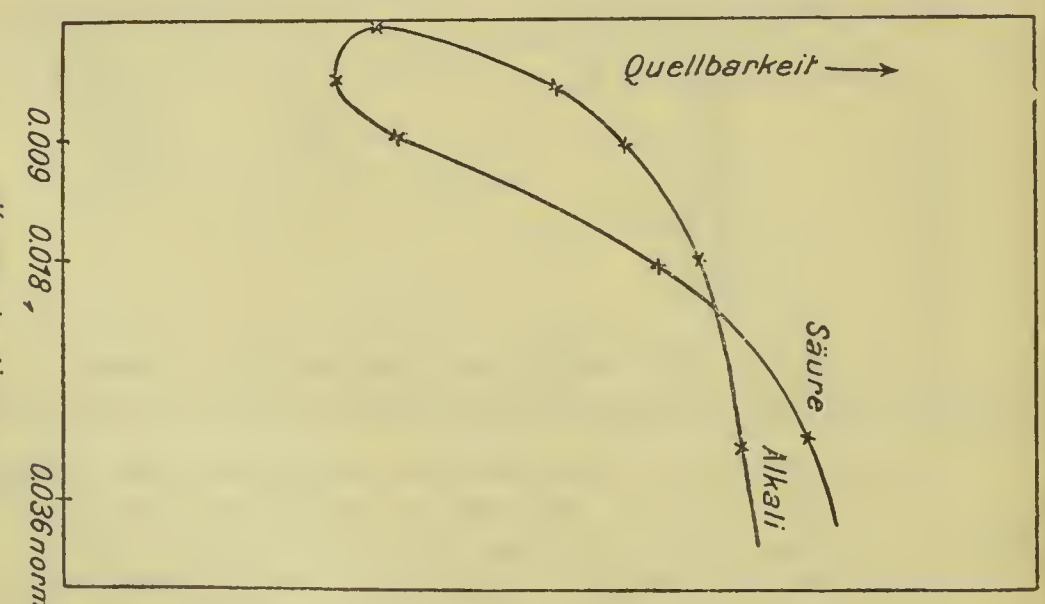
[5]) Robertson, Journ. of physic. chem. **11**, 437 u. 542 (1907); **12**, 473 (1908); **14**, 377 u. 528 (1910); Journ. of biol. chem. **1** (1906); **2** (1907).

wie wir sehen werden, ziemlich sicher darauf zurückzuführen, dass bei $^1/_{3100}$-norm. *HCl* die Gelatine isoelektrisch war.



Einfluss von Säure und Alkali auf den osmotischen Druck einer 1·5%igen Gelatinelösung (nach R. S. Lillie).

Fig. 45.



Einfluss von Säure und Alkali auf die Quellbarkeit von Gelatineplatten (nach Wo. Ostwald).

Fig. 46.

Einfluss von Säure und Lauge auf den Quellungsdruck. Vollkommen analog der osmotischen Drucksteigerung bei der Gelatine durch Säure und Lauge ist die Steigerung ihrer Quellung oder ihres Quel-

lungsdrucks, wie sie von Spiro[1]), v. Schroeder[2]), Wo. Ostwald[3]) und Chiari[4]) beobachtet wurden. Wie ähnlich die Vorgänge einander sind, ist am besten aus den Figuren 45 und 46 nach Wo. Ostwald[5]) zu ersehen. Ähnlich verhält sich nach M. H. Fischer[6]) auch das Fibrin. Will man die erhöhte Wasseraffinität der Gallerten in Säure und Lauge erklären, so erscheint die von W. Pauli gemachte Annahme am angemessensten, dass die Überführung der elektroneutralen Eiweissmoleküle in Eiweisskationen oder -anionen mit Anlagerung von Hydratwasser einhergeht. Diese Annahme gibt auch für manche weiteren Einflüsse von Säure und Lauge auf hydrophile Kolloide die beste Erklärung.

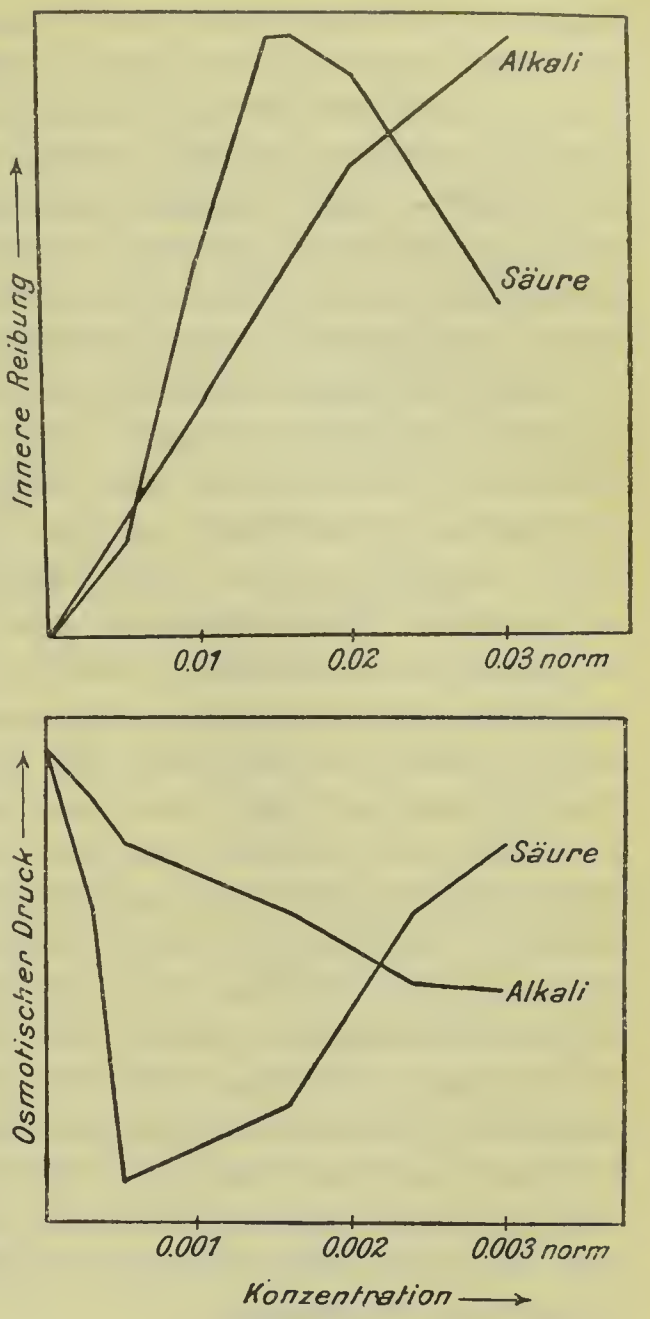


Fig. 47.

Einfluss von Säure und Lauge auf Viskosität und Oberflächenspannung der hydrophilen Kolloide. Laqueur und Sackur[7]) haben zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die innere Reibung von Kaseinlösungen durch Säure und Alkali stark gesteigert wird, und haben dies in Zusammenhang mit der

[1]) Spiro, Hofmeisters Beiträge 5, 276 (1904).
[2]) v. Schroeder, Zeitschr. f. physik. Chemie 45, 88 (1903).
[3]) Wolfgang Ostwald, Pflügers Arch. 108, 563 (1905).
[4]) Chiari, Biochem. Zeitschr. 33, 167 (1911).
[5]) Wolfgang Ostwald, Grundriss der Kolloidchemie, 2. Aufl. 1911, S. 305.
[6]) M. H. Fischer u. G. Moore, Americ. Journ. of physiol. 20, 330 (1907); M. H. Fischer, Pflügers Arch. 125, 99 (1908) u. Das Oedem. Dresden 1910. Über das Verhalten von Stärke s. Samec, Kolloidchem. Beihefte 3, 1 (1912).
[7]) Laqueur u. Sackur, Hofmeisters Beitr. 3, 193 (1903).

elektrolytischen Dissoziation der Kaseinsalze gebracht. Entsprechende Viskositätsänderungen sind an Globulinen von Hardy[1]), an Gelatine von v. Schroeder[2]) und an verschiedenen Eiweisskörpern besonders von Pauli[3]) beobachtet worden. Ein gewisser Parallelismus zwischen diesen Änderungen des osmotischen Drucks, der Quellung und der Viskosität ist, wenigstens was die Säurewirkungen anlangt, aus der Fig. 47 nach Wolfgang Ostwald (loc. cit.) zu ersehen, welche die Verhältnisse bei Eiweisslösungen nach Versuchen von Pauli und Lillie zur Darstellung bringt; das Verhalten gegen Alkali ist hier dagegen ein abweichendes.

Dass die Viskositätserhöhungen durch Säure und Lauge von gesteigerter Ionisierung abhängen, dafür spricht noch besonders die Beobachtung von Michaelis und Mostynski[4]), dass, wenn man von dialysiertem Serumalbumin ausgeht, die ersten geringfügigen Säurezusätze die Reibung der Lösung nicht steigern, sondern erniedrigen, und dass das Viskositätsminimum genau mit dem isoelektrischen Punkt des Albumins zusammenfällt. Pauli hat nun, wie gesagt, die Hypothese aufgestellt, dass die Bildung der Eiweissionen unter starker Hydratation erfolgt. Gerade die Steigerung der Viskosität parallel mit der Ionisierung bequemt sich dann dieser Annahme besonders gut an, ebenso wie die weitere Beobachtung, dass die bekannte Fällbarkeit von Eiweiss durch Alkohol genau im isoelektrischen Punkt ein Maximum hat [Schorr[5])]. Aus der Fig. 47 ist weiter zu ersehen, dass, wenn man mit dem Zusatz von Säure über eine gewisse Konzentration hinausgeht, die Viskositätszunahme rasch in eine Abnahme umschlägt (Pauli und Handovsky). Der Grund dafür ist wohl der, dass bei hohen Konzentrationen die Säure als Elektrolyt auf das Kolloid fällend wirkt[6]). Natürlich kann man vom Standpunkt der Elektrolyttheorie des Säure- und Laugeneiweisses auch annehmen, dass bei grossem Überschuss die Säure, bzw. Lauge die Dissoziation der Eiweisssalze (Albuminiumsalze oder Albuminate) zurückdrängt[7]).

Von Wichtigkeit ist sodann die Tatsache, dass Zusatz von Neutralsalzen die hohe Viskosität von Säure- und Laugeneiweiss ver-

[1]) Hardy, Journ. of physiol. **33**, 251 (1905). [2]) v. Schroeder, loc. cit.

[3]) Pauli u. Handovsky, Biochem. Zeitschr. **18**, 340 (1909); **24**, 239 (1910); **25**, 510 (1910); Pauli u. Wagner, ebenda **27**, 296 (1910). Siehe auch Pauli u. Samec über den Zusammenhang von Viskosität und optischer Drehung, Kolloidzeitschr. **12**, 222 (1913).

[4]) Michaelis u. Mostynski, Biochem. Zeitschr. **25**, 401 (1910).

[5]) Schorr, Biochem. Zeitschr. **37**, 424 (1912).

[6]) Siehe dazu etwa S. 298 u. 326.

[7]) Siehe auch Schibig (unter Zangger), Dissertation Zürich 1913.

mindert (Pauli und Handovsky). Man kann darin den Ausdruck einer Konkurrenz zwischen Eiweiss und Salz um das Hydratwasser erblicken, oder man erklärt die Erscheinung, indem man die sonst für die Deutung der Kolloidfällung verwendeten Prinzipien heranzieht; den letzteren gemäss findet man z. B. Gültigkeit der Hardyschen Regel, d. h. im Laugeneiweiss wird die Reibung hauptsächlich von den hinzugefügten Kationen beeinflusst und sinkt nach Massgabe der Wertigkeit des Kations, beim Säureeiweiss sind die Anionen die bestimmenden; Nichtleiter sind ohne Einfluss. Anschliessend ist zu erwähnen, dass die Quellung in Säure und Lauge im allgemeinen in analoger Weise durch Neutralsalze verringert wird, wie von M. H. Fischer[1]) für Fibrin und Gelatine gezeigt wurde. Die Gültigkeit der lyotropen Reihen bei diesem Einfluss ist etwa aus folgender Tabelle zu ersehen:

Gelatine-Scheiben in $^1/_{20}$-mol. *NaOH* + $^1/_{10}$-mol. *Na*-Salz.

Anion	Gewicht	Anion	Gewicht
—	12·38	Acetat	8·12
J	11·02	SO_4	8·08
NO_3	10·40	Tartrat	7·82
Br	9·83	Citrat	6·23
Cl	9·29	HPO_4	6·10

Die hier erörterten Vorgänge werfen ein gewisses Licht auch auf die früher erwähnte (S. 248) sogenannte negative Osmose. Wir sahen, dass, wenn man Säure und Wasser durch eine imbibitionsfähige Membran, wie z. B. Schweinsblase, voneinander trennt, nach den alten Angaben von Dutrochet und Graham die Osmose nicht vom Ort niederen osmotischen Drucks zum Ort höheren Drucks, also vom Wasser zur Säure, sondern umgekehrt, in „negativer" Richtung geht. Flusin konnte dann als Regel aufstellen, dass eine Membran von der osmotischen Strömung in der Richtung von ihrer grösseren Imbibition zur geringeren Imbibition durchsetzt wird. Daher geht die Osmose gewöhnlich in „regulärem" Sinn, d. h. entgegen dem osmotischen Druckgefälle, weil die konzentriertere Lösung von der Membran schwächer imbibiert wird, als die verdünntere bzw. als Wasser. Da Säuren jedoch, wie wir jetzt sahen, von der Membran stärker imbibiert werden, sie stärker quellen machen, als Wasser, so tritt bei ihnen eine negative Osmose auf. Für den Zusammenhang von Imbibition und Osmose gibt Flusin[2]) z. B. folgendes Beispiel der Osmose aus Weinsäurelösung durch Schweinsblase zu Wasser:

[1]) M. H. Fischer, Pflügers Arch. **125**, 99 (1908); Das Ödem. Dresden 1910.
[2]) Flusin, Ann. de Chim. et de Phys. (8) **13**, 480 (1908).

Millimol Weinsäure pro 100 ccm	Verminderung der Membranimbibition durch Weinsäurezusatz zu Wasser	Osmose nach 1 Stunde
17	— 305	— 0·81
33	— 341	— 1·13
67	— 218	— 1·06
133	— 134	— 0·03
200	— 47	+ 0·91
267	0	+ 2·55
333	+ 19	+ 3·53

In guter Übereinstimmung mit der Auffassung von Flusin steht die alte Angabe von Graham[1]), dass die negative Osmose aus Säure durch Zusatz von Neutralsalz stark verringert wird[2]).

Auch die Oberflächenspannung der Eiweisslösungen ändert sich durch Säure- und Laugenzusatz, wie ebenfalls schon früher (S. 217) besprochen wurde, und zwar fällt nach den Untersuchungen von Bottazzi[3]) und Buglia[4]) das Maximum der Oberflächenspannung mit dem Minimum der Viskosität zusammen. Je mehr also ein Gemisch von Eiweiss und Wasser einer Suspension ähnelt, um desto grösser, je mehr es einer Lösung ähnelt, um desto kleiner ist die Oberflächenspannung (S. 303 und 306).

Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden. Zum Schluss unserer Erörterung über die Zustandsänderungen der hydrophilen Kolloide durch

[1]) Graham, Philosoph. Transact. **144**, 177 (1854).

[2]) Die für die Theorie der Osmose besonders wichtigen Untersuchungen von Flusin sollten in der Richtung eines genauen Studiums der Zeitabhängigkeit der Konzentrationsänderungen des gelösten Stoffes, der Variierung der Membransubstanzen u. a. erweitert werden.

Zur Frage der Säure- und Alkaliquellung von Bindegewebe, Sehnen, abgestorbenen Zellen und Organen sowie zu der hiermit in nahem Zusammenhang stehenden Frage nach den physikochemischen Komponenten des Ödems siehe aus der umfangreichen Literatur z. B.: M. H. Fischer, Das Ödem, Dresden 1910; Die Nephritis, Dresden 1911; Pflügers Arch. **124**, 69 (1908); ebenda **125**, 396 (1908); ebenda **127**, 1 (1909); Hooker und Fischer, Kolloidzeitschr. **10**, 283 (1912); J. Loeb, Pflügers Arch. **69**, 1 (1897); **71**, 457 (1898); Overton, Pflügers Arch. **92**, 274 (1902); Bottazzi und Scalinci, Rendiconti Acc. dei Lincei **18**, 327 und 423 (1909); Marchand, Zentralbl. f. allg. Pathol. **22**, 625 (1911); Höber, Biol. Zentralbl. **31**, 575 (1911); R. Liesegang, Ergebnisse d. Neurologie u. Psychiatrie **2**, 157 (1912); Schmid und Schlayer, Deutsches Arch. f. klin. Mediz. **104**, 44 (1912); Pincussohn, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **10**, 308 (1912); Beutner, Biochem. Zeitschr. **39**, 280 (1912); ebenda **48**, 217 (1913); v. Fürth und Hanke, Zeitschr. f. Augenheilk. **29**, 252 (1913); Hauberrisser und Schönfeld, Arch. f. experiment. Pathol. **71**, 102 (1913); Schade, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **14**, 1 (1913). — Siehe ferner S. 68, Kap. 8, 10 und 15.

[3]) Bottazzi in Neuberg, der Harn usw. 1911, S. 1719.

[4]) Buglia, Bioch. Zeitschr. **11**, 311 (1908).

Elektrolyte oder allgemeiner durch elektrisch geladene Lösungskomponenten sollen nun noch, wie es auch bei Erörterung der Suspensionskolloide geschah, die Reaktionen mehrerer Kolloide untereinander besprochen werden. Bei den Suspensionskolloiden lassen sich die Erfahrungen in wenigen Worten zusammenfassen: Zwei Kolloide reagieren miteinander unter gegenseitiger Fällung, wenn sie entgegengesetzte Ladung haben und in geeigneten Mengen zusammenkommen; bei Überschuss des einen entsteht entweder kein Niederschlag, oder wenn sich schon ein Niederschlag gebildet hatte, so geht er wieder in Lösung. Komplizierter liegen die Verhältnisse bei entsprechenden Reaktionen hydrophiler Kolloide.

Reaktionen zwischen einem Suspensions- und einem hydrophilen Kolloid. Wir beginnen mit der Reaktion zwischen einem Suspensions- und einem hydrophilen Kolloid. Nach Untersuchungen von Landsteiner und Jagič[1]), Friedemann[2]), Pauli und Flecker[3]) u. a. können hydrophile Kolloide, besonders Eiweisskörper, sowohl durch elektropositive wie durch elektronegative Suspensionskolloide zu mehr oder weniger vollständiger Flockung gebracht werden[4]); Überschuss des Eiweisses kann den Niederschlag wieder zum Verschwinden bringen. Ein deutlicher Hinweis auf die Wirkung elektrischer Kräfte ist danach hier nicht vorhanden, es scheint also, als ob hier andere Erklärungsprinzipien in Frage zu ziehen sind. Nun ist daran zu erinnern, dass die eben genannten Reaktionen ihr Analogon in Versuchen über die Adsorption von Eiweisskörpern haben, welche früher (S. 220) behandelt worden sind; dort sahen wir, dass gewöhnliche, d. h. hier negative Eiweisskörper nicht etwa bloss von positiven Adsorbentien, sondern auch von negativen, wie Kohle, Kaolin, Zellulose stark adsorbiert werden; das gleiche galt für Enzyme. Danach dürfen wir uns vorstellen, dass auch an die suspendierten Teilchen eines Suspensionskolloids die Eiweisstoffe zunächst einmal zufolge ihrer Oberflächenaktivität adsorbiert werden. Damit ist aber noch kein Grund zur Fällung gegeben. Dieser dürfte indessen doch auch wieder in der Entladung der dispersen Phase liegen; wir müssen nur bedenken, dass dank ihrer amphoteren Natur die Eiweisskörper sowohl als Säuren wie als Basen fungieren können, auch wenn die eine Funktion im gegebenen Fall etwas über die andere überwiegt.

---

[1]) Landsteiner u. Jagič, Münch. mediz. Wochenschr. 1904 Nr. 27.

[2]) Friedemann, Arch. f. Hygiene **55**, 361 (1906).

[3]) Pauli u. Flecker, Biochem. Zeitschr. **41**, 461 (1912). Siehe auch: M. Heidenhain, Pflügers Archiv **90**, 115 (1902) u. **96**, 439 (1903).

[4]) Siehe auch S. 301.

Immerhin hat es sich für möglichst vollständige Ausflockung auch hier als vorteilhaft erwiesen, wenn recht ausgesprochene Ladungsgegensätze bei den reagierenden Kolloiden bestehen; so wird z. B. nach Michaelis und Rona[1]) eine physiologische Lösung zwar durch das positive $Fe(OH)_3$ quantitativ enteiweisst, durch das negative Kaolin aber nur dann, wenn angesäuert, d. h. wenn das negative Eiweiss umgeladen wird.

Reaktionen zwischen hydrophilen Kolloiden; Reaktionen der Immunkörper. Auch bei der Reaktion zweier hydrophiler Kolloide miteinander ist es vorteilhaft, wenn beim einen die Säure-, beim anderen die Basennatur überwiegt. Daher kann man z. B. nach Friedemann und Friedenthal[2]) besonders mit Nukleinsäure andere Eiweisskörper gut fällen. Aber auch ohne namhafte elektrische Gegensätze kommen hier Fällungsreaktionen vor. Am bekanntesten ist die Reaktion zwischen Präzipitin und präzipitabler Substanz. Beide sind, wie die Immunkörper überhaupt, zu den hydrophilen Kolloiden zu zählen[3]), und hier, wie bei allen Immunkörpern, hat man vergeblich nach starken Ladungsdifferenzen gesucht[4]). Da die unlösliche Verbindung zwischen Präzipitin und präzipitabler Substanz im Überschuss von präzipitabler Substanz löslich ist, da die Reaktion spezifisch ist, so wie man es allenfalls bei chemischen Reaktionen, aber nicht bei physikalischen Vorgängen trifft, da endlich die Reaktion unvollständig verläuft, so hat Arrhenius[5]) sie mit einer chemischen Fällungsreaktion nach Art der Reaktion zwischen $Ca(OH)_2$ und H_2CO_3 in Lösung verglichen, und zu ihrer quantitativen Beschreibung mit nicht geringem Erfolg das Massenwirkungsgesetz angewandt. Natürlich kann man gerade bei den hydrophilen Kolloiden, die den echt löslichen Stoffen in vielen Punkten vergleichbar sind,

[1]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **2**, 3, 4 u. 5 (1907).

[2]) Friedemann u. Friedenthal, Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 73 (1906). Siehe auch: Kutscher, Zeitschr. physiolog. Chemie **23**, 115 (1887); Hunter, ebenda **53**, 526 (1907).

[3]) Siehe dazu: Zangger, Zentralbl. f. Bakteriol. **34**, Nr. 5 (1903) u. **36**, Nr. 8 u. 9 (1905); Landsteiner u. Jagič, Münch. med. Wochenschr. 1903 Nr. 18; Biltz, Göttinger Nachrichten 1904 Nr. 1; Neisser, Bechhold und Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 11 u. a.

[4]) Siehe Field u. Teague, Journ. Exp. Medic. **9**, 86 (1907); Bechhold, Münch. mediz. Wochenschr. 1907 Nr. 39.

[5]) Siehe dazu: Arrhenius, Immunochemie. Leipzig 1907 u. Ergebnisse der Physiologie **7**, 480 (1908). Ferner: Michaelis, Landsteiner, P. Th. Müller in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie II, 1 (1910); Michaelis in Koranyi-Richters Handbuch Physik. Chemie u. Medizin II (1908); Landsteiner im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 2. Aufl. **2**, 1241 (1913).

mindestens ebenso sehr an einen Verlauf nach dem Typus der chemischen Reaktionen als an Adsorptionsvorgänge denken. Für eine typisch kolloide Reaktion, d. h. für Adsorption spricht hier indessen nach Michaelis, dass im Niederschlag Präzipitin und präzipitable Substanz nicht in konstanten, sondern in wechselnden Verhältnissen enthalten sind. Doch soll diese Frage nach der Natur der Immunkörperreaktionen an diesem relativ komplizierten Beispiel nicht genauer erörtert werden.

Etwas übersichtlicher sind dafür die Reaktionen zwischen zwei kolloiden Immunkörpern, welche ohne Fällung vor sich gehen. Derartige Reaktionen sind bisher hier überhaupt nicht behandelt worden. Es handelt sich wieder um unvollständige Reaktionen; da die nach Einstellung des Gleichgewichts frei bleibenden Stoffe physiologisch sehr aktiv sind, so gelingt es durch Vergleich der ursprünlichen und der restierenden Aktivität bei verschiedenen Anfangskonzentrationen das Gesetz des Reaktionsverlaufs zu eruieren. Beispiele derartiger, besonders von Arrhenius und Madsen studierter Reaktionen sind die zwischen Diphtherietoxin und Diphtherieantitoxin, zwischen Tetanolysin und Antitetanolysin, zwischen Rhizin und Antirhizin u. a. Nach Arrhenius und Madsen verläuft z. B. die Reaktion zwischen Tetanolysin und Antitetanolysin nach der Gleichgewichtsgleichung:

$$[\text{Lys}] \,.\, [\text{Antilys}] = K[\text{Lys} \,.\, \text{Antilys}]^2,$$

entsprechend einer Reaktionsgleichung: 1 Lys + 1 Antilys = 2 Lys.Antilys. Der in den verschiedenen Reaktionsgleichungen vorkommende Exponent ist meistens 2 oder $^3/_2$. Die Verwendbarkeit der genannten Gleichung erhellt aus folgendem Versuchsbeispiel:

[Antilys]	[Lys] beob.	[Lys] ber.
0	100	100
0·05	82	82
0·1	70	66
0·15	52	52
0·2	36	38
0·3	22	23
0·4	14·2	13·9
0·5	10·1	10·4
0·7	6·1	6·3
1·0	4·0	4·0
1·3	2·7	2·9
1·6	2·0	2·5
2·0	1·8	1·9

$K = 0{\cdot}115$

So weit sieht es also so aus, als ob eine gewöhnliche umkehrbare Reaktion im homogenen Systeme vorläge.

Diese Interpretierung der Immunkörperreaktionen durch Arrhenius ist aber bekanntlich in ausgedehnter Diskussion bekämpft worden. Von vornherein wurde vor allem die Anwendbarkeit des Massenwirkungsgesetzes auf Reaktionen zwischen Kolloiden bestritten. Dies können wir indessen bei dem heutigen Stand der Dinge nicht mehr als ohne weiteres berechtigt anerkennen, da die hydrophilen Kolloide sich zu sehr in Grenzstellung befinden, und wir zudem nicht wissen, welche Grade von Kolloidität den Immunkörpern, die nie in reinem Zustand dargestellt wurden, zuzuerkennen ist.

Das Danysz-Phänomen. Die Hauptargumente gegen Arrhenius sind folgende: erstens die Existenz des sogenannten Danysz-Phänomens, welches darin besteht[1]), dass das Ausmass des Reaktionsablaufs von der Zusatzgeschwindigkeit abhängt; dieselbe Menge Antitoxin, welche, auf einmal einer Toxinlösung zugesetzt, deren Toxizität aufhebt, lässt bei allmählichem Zusatz freies Toxin übrig. Dieses Danysz-Phänomen kann vom Standpunkt der Kolloidchemie aus leicht erklärt werden; denn Freundlich hat gezeigt, (siehe S. 290), dass auch die Wirksamkeit eines Elektrolyten als Flockungsmittel für ein Suspensionskolloid von seiner Zusatzgeschwindigkeit abhängt, und dasselbe habe ich mit Gordon[2]) für hydrophile Kolloide gefunden[3]).

Die „sekundäre Verfestigung" und die „Hysteresis" der Kolloidvorgänge. Zweitens wird gegen Arrhenius' Auffassung geltend gemacht, dass die Reaktionen zwischen den Immunkörpern nicht reversibel sind oder vielmehr nur kurze Zeit nach ihrem Ablauf reversibel sind, dann aber irreversibel werden durch „sekundäre Verfestigung". Auch dies ist eine Erscheinung, welche bei Kolloidprozessen öfter zu beobachten ist; sie gehört zu den Vorgängen des sogenannten „Alterns" oder der „Hysteresis" der Kolloide. Darunter versteht man spontane Veränderungen, welche die Eigenschaften kolloider Lösungen oder kolloider Niederschläge im Laufe längerer Zeit erleiden. Erfahrungsgemäss setzen z. B. fast alle kolloiden Lösungen allmählich Flocken ab, die einen rascher, die anderen langsamer. Dies ist ein Zeichen dafür, dass die kolloiden Lösungen immer relativ instabile Systeme sind. Die allmähliche Flockung kann verschiedene Ursachen haben; da z. B. die

---

[1]) Danysz, Ann. de l'Institut Pasteur **16**, 331 (1902).

[2]) Höber u. Gordon, Hofmeisters Beitr. **5**, 432 (1904).

[3]) Siehe aber auch Arrhenius, Journ. of Hyg. **8**, 1 (1908).

Stabilität zum Teil darauf beruht (S. 303), dass die disperse Phase durch Reibung am Dispersionsmittel suspens gehalten wird, so kann man sich vorstellen, dass die Teilchen doch im Laufe langer Zeit der Schwerkraft folgend sich zu Boden senken, wie auch manche gröbere Aufschlämmungen nur langsam sedimentieren. Ferner ist in Betracht zu ziehen, dass einerseits in kolloiden Systemen eine enorme Oberflächenentfaltung stattgefunden hat, andererseits aber bei allen flüssigen und amorphen Massen die Tendenz zu möglichster Oberflächenverkleinerung vorhanden ist. Drittens kann man die Beobachtung machen, dass sehr kleine Elektrolytzusätze genügen, bei manchen Lösungen Flockung zu erzeugen, dass diese Flockung aber oft erst nach Stunden deutlich wird; demgemäss ist anzunehmen, dass ein besonders geringfügiger Elektrolytzusatz, bzw. eine zufällige Elektrolytverunreinigung sehr langsam nachwirkt, dass hier das „Altern" sich in Tagen oder Wochen vollzieht, wie bei einer Reaktion mit minimalen aktiven Massen (siehe dazu S. 291). Auch Kolloidniederschläge zeigen, wie gesagt, die Hysteresiserscheinungen; so ist es z. B. bekannt, dass die Eiweissfällungen durch Alkohol oder durch Neutralsalze, die ursprünglich leicht umkehrbar sind, allmählich irreversibel werden [Spiro[1])]; auch Gallerten ändern wochen- und monatelang nach ihrer Entstehung ihre Dampfspannung [van Bemmelen[2])]. In diesen Fällen handelt es sich meist um Änderungen der Oberflächenentwicklung, einhergehend mit Änderungen der Oberflächenkrümmung (siehe dazu S. 55), zum Teil aber auch um langsame chemische Veränderungen, welche vielleicht gerade für den Fall der „sekundären Verfestigung" der Toxin-Antitoxinbindung, von der wir ausgingen, in Betracht kommen; denn es ist hier erstens daran zu erinnern, dass, wenn hydrophile Kolloide adsorbiert werden, die Adsorption insofern anomal verläuft, als sie mehr oder weniger irreversibel ist (S. 219), und zweitens, dass dies auf einer Bildung fester Häutchen beruht, welche auch eine „sekundäre Verfestigung" darstellt, denn die Häutchen werden erst allmählich fest und fester[3]).

Ein drittes Argument gegen die Auffassung von Arrhenius, dass die Immunkörperreaktionen glatt mit den echten umkehrbaren Reaktionen zu identifizieren seien, wird aus der Tatsache hergeleitet, dass diese Reaktionen nicht reproduzierbar sind, d. h., mathematisch gesprochen, dass die Gleichgewichtskonstante (S. 104) von Fall zu Fall eine andere

---

[1]) Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).

[2]) van Bemmelen, Zeitschr. f. anorgan. Chemie **13**, **14**, **20** (1897—1899).

[3]) Siehe besonders: Schütt, Drud. Ann. **13**, 714 (1904); Metcalf, Zeitschr. physik. Chemie **52**, 1 (1905); Rohde, Drud. Ann **19**, 935 (1906).

ist. Auch darin äussert sich der spezifisch kolloide Charakter der Reaktionen, die „Vorgeschichte“ der Lösungen, ihr Alter spielt eine Rolle, aus Gründen, die wir eben eingesehen haben; eine kolloide Lösung ist eben heute und morgen nicht die gleiche.

So finden wir also eine Anzahl von Reaktionseigentümlichkeiten, die die Rubrizierung der Immunkörperreaktion unter die Kolloid-, bzw. Adsorptionsvorgänge sehr begünstigen.

Es sei daran erinnert, dass wir schon früher auf die Schwierigkeit stiessen, chemische und Adsorptionsvorgänge voneinander zu unterscheiden (S. 222ff.); die Adsorptionsisotherme und die Reaktionsisotherme sind ja nahe verwandt. Damals zeigte sich, dass manchmal die Grösse des Exponenten der Isotherme einen Wegweiser darstellt. Aber hier, wo, wie gesagt (S. 341) der Exponent meist gleich $^1/_2$ oder $^2/_3$ ist, kann man auf diese Weise kein brauchbares Kriterium, ob chemische, ob Adsorptionsreaktion, gewinnen. Auch daran ist zu erinnern, dass wir früher schon einmal eine Immunkörperreaktion besprachen, welche sich aber, zum Unterschied von den jetzt erörterten, im ausgesprochen heterogenen System vollzog (S. 231); auch dort konnten wir aus dem Verlauf der Reaktion nicht mit Sicherheit folgern, ob ein Adsorptionsvorgang vorlag oder ein Verteilungsvorgang. Erst die hier angeführten Besonderheiten im Verlauf der Immunkörperreaktionen sprechen mehr für Oberflächenerscheinungen als für Vorgänge im homogenen Systeme.

Schutzkolloide. Es bleibt nun noch eine Folge der Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden, besonders zwischen einem hydrophilen und einem Suspensionskolloid zu erwähnen. Wir sahen, dass wahrscheinlich die hydrophilen Kolloide, welche einer suspensionskolloiden Lösung zugesetzt werden, an deren Teilchen adsorbiert werden, und dass bei Zusatz im Überschuss keine Fällung auftritt. Aber es tritt nicht nur keine Fällung auf, sondern der Zusatz schützt das Suspensionskolloid sogar vor anderen und sonst generellen Fällungsmitteln. Das hydrophile Kolloid tritt als „Schutzkolloid“ auf[1]). Dies beruht vielleicht darauf, dass das hydrophile Kolloid um das Schutzkolloid eine Umhüllung bildet, so dass das Suspensionskolloid selbst nun sozusagen zu einem hydrophilen Kolloid verkleidet ist und dessen Eigenschaften annimmt. So lassen sich selbst so instabile Kolloidlösungen, wie die Metallsole, derartig schützen, dass sie gegen Elektrolyte, gegen Erhitzen und Gefrieren und gegen Eintrocknen relativ un-

[1]) Siehe dazu besonders: Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chem. 48, 385 (1904); Neisser u. Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1904 Nr. 11 u. 19.

empfindlich werden[1]), was beispielsweise für ihre pharmakologische Verwendung von grosser Bedeutung geworden ist. Natürlich ist das Ausmass des Schutzes verschieden je nach der relativen Menge des zugesetzten Schutzkolloids, nach dessen Adsorbierbarkeit und manchem anderen[2]).

Auch Suspensionen feinster Pulver lassen sich begreiflicherweise durch hydrophile Kolloide gegen Sedimentierung schützen und gerade das ist für die Auffassung mancher physiologischer Vorgänge von besonderem Interesse. So haben wir früher (S. 124) z. B. gesehen, dass Harnsäure und harnsaure Salze von Serum in ganz unerwartet hohem Masse in Lösung gehalten werden können, und wir dürfen nach den angeführten Beobachtungen von Schade annehmen, dass die ultramikroskopischen bis mikroskopischen Tröpfchen von Harnsäure, welche in mit Harnsäure „überfülltem" Serum enthalten sind, durch die Gegenwart des hydrophilkolloiden Serumeiweisses vor Zusammenflockung bewahrt werden. Ferner haben Pauli und Samec[3]) gefunden, dass die Löslichkeit schwer löslicher Kalksalze, wie $CaSO_4$, $Ca_3(PO_4)_2$ und $CaCO_3$ durch Gelatine stark, durch Serum geradezu enorm gesteigert wird. Sicherlich handelt es sich auch hier nicht um echte Löslichkeiten, sondern um Suspendierung, wenn auch in sehr feiner Form, dank der Anwesenheit von Schutzkolloiden. Um eine scheinbare Löslichkeitssteigerung durch Schutzkolloidwirkung dürfte es sich auch bei den bekannten auffallend hohen Gehalten der Milch an Kalziumphosphat mit handeln[4]). Endlich mag wenigstens beiläufig angedeutet werden, dass, nach den Untersuchungen von Schade[5]), Lichtwitz[6]), Bacmeister[7]), der pathologische Vorgang der Harnstein- und Gallensteinbildung unter anderem damit zusammenhängt, dass zwar für gewöhnlich Mucin, Urochrom, Cholate, Seifen und andere

[1]) Zsigmondy, Zeitschr. f. analyt. Chemie **40**, 697 (1901); Fr. N. Schulz u. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. **3**, 138 (1903); Paal, Ber. d. d. chem. Ges. **35—39**, (1902—1906).

[2]) Als Masstab der Schutzkraft dient die sogenannte „Goldzahl", d. h. die Menge von Schutzkolloid, welche eine bestimmte Menge von Goldsol gegen Kochsalzlösung zu schützen vermag.

[3]) Pauli u. Samec, Biochem. Zeitschr. **17**, 235 (1909).

[4]) Siehe dazu: Rona u. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **21**, 114 (1909). Über das Kalzium des Serums s. S. 48.

[5]) Schade, Münch. mediz. Wochenschr. 1909 Nr. 1 u. 2; Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **8**, Heft 3 (1910); Kolloidzeitschr. **4**, 175 u. 261 (1909); Kolloidchem. Beihefte **1**, 375 (1910).

[6]) Lichtwitz, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. **92**, 100 (1907); Münch. mediz. Wochenschr. 1908 Nr. 12; Deutsch. mediz. Wochenschr. 1910 Nr. 15.

[7]) Bacmeister, Münch. mediz. Wochenschr. 1908 Nr. 5, 6, 7; 1909 Nr. 19.

hydrophile Kolloide als Schutzkolloide für reichlich vorhandene Urate, für Cholesterin und Bilirubinkalk fungieren, dass aber unter pathologischen Verhältnissen der Gehalt an Schutzkolloid so weit sinkt, dass Ausflockungen zustande kommen (siehe auch S. 209).

Diffusion von Kolloiden und Elektrolyten durch Membranen und Gallerten. Im Anschluss an die Besprechung der Reaktionen zweier Kolloide miteinander sind auch noch die gegenseitigen Durchdringungen mehrerer Kolloide zu besprechen, d. h. vor allem die Diffusion von Kolloiden durch Gallerte und ähnliche feste Kolloide, und damit kehren wir zum Anfang unserer Besprechungen zurück. Denn die ursprüngliche Unterscheidung der Stoffe durch Graham in die Kristalloide, welche durch Membranen, d. h. durch Kolloidhäute diffundieren, und in die Kolloide, welche das nicht tun, bildeten ja den Ausgangspunkt für alles Weitere. Schon damals wurde gesagt, dass die Trennung von Graham nicht streng durchzuführen sei, da auch bei Kolloiden nicht bloss ein gewisser Grad von freier Diffusibilität vorhanden ist (S. 263), sondern speziell auch eine gewisse Membrandiffusibilität. Dies ist heute durch eine grosse Zahl von Experimenten entschieden[1]). So zeigte z. B. Spiro[2]), dass Eieralbumin und Hämoglobin Leimschichten durchwandern, Dauwe[3]) beobachtete das Eindringen von Pepsin in Würfel koagulierten Eiweisses, Arrhenius und Madsen[4]), Flexner und Noguchi[5]), Mayerhofer und Přibram[6]) u. a. stellten fest, dass alle möglichen Immunkörper Gelatine, Agar, die tote Darmwand und andere Kolloidhäute passieren können. Die Geschwindigkeit all dieser Membrandiffusionen ist im allgemeinen umso kleiner, je kolloidreicher und je wasserärmer die Membran. Ein qualitativer Unterschied gegenüber der Membrandiffusion von Kristalloiden besteht darin nicht. Denn es hat sich gezeigt, dass in wasserreichen Gallerten zwar die Diffusionsgeschwindigkeit der Kristalloide mit derjenigen im Wasser übereinstimmt, dass sie dagegen kleiner wird, wenn der Wassergehalt unter ein gewisses Mass heruntergeht[7]).

Damit steht in engstem Zusammenhang, dass quellungsbefördernde

---

[1]) Siehe dazu: Zangger, Ergebnisse d. Physiologie 7, 99 (1908).

[2]) Spiro, Hofmeisters Beitr. 5, 276 (1904).

[3]) Dauwe, ebenda 6, 426 (1905); auch Reichel u. Spiro, ebenda 6, 68 (1904).

[4]) Arrhenius u. Madsen, s. Arrhenius, Immunochemie. Leipzig 1907.

[5]) Flexner u. Noguchi, Journ. of. Exper. Medic. 8, 547 (1906).

[6]) Mayerhofer u. Přibram, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 7 (1909).

[7]) Siehe u. a. Voigtländer, Zeitschr. f. physik. Chemie 3, 316 (1899); Morse u. Pierce, ebenda 45, 589; Bechhold u. Ziegler, ebenda 56, 105 (1906); Kurt Meyer, Hofmeisters Beitr. 7, 393 (1905).

und quellungshemmende Stoffe sich bei der Membrandiffusion anders verhalten können als bei der freien Diffusion, *NaCl*, *NaBr* und *NaJ* haben z. B. gleiche Geschwindigkeit der freien Diffusion, wie aus den Werten ihrer Ionengeschwindigkeiten (S. 101) folgt; in Gelatine-Gallerte diffundiert jedoch nach den Angaben von K. Meyer (loc. cit.) *NaCl* rascher als *NaBr* und dieses rascher als *NaJ*. Ferner kann nach Bechhold und Ziegler (loc. cit.) die Diffusionsgeschwindigkeit von Farbstoffen durch Zusätze entquellender Stoffe verringert, durch aufquellende Stoffe vergrössert werden; doch kommen hierbei auch noch andere Einflüsse in Frage, so dass die Wirkungen nicht ganz übersichtliche sind.

Die Fällbarkeit der hydrophilen Kolloide durch Nichtleiter. Während bei den Suspensionskolloiden die Nichtleiter vielfach unwirksam sind oder doch nur in sehr grossen Konzentrationen Fällungskraft bekommen (siehe S. 302), so dass schon darin sich der vorwiegend elektrische Charakter des Ausflockungsvorganges dieser Kolloidklasse äussert, begegnet man bei den hydrophilen Kolloiden oft einer erheblich grösseren Empfindlichkeit gegenüber den Nichtleitern. So ist die Alkoholfällbarkeit der Eiweisskörper ja eine bekannte Erscheinung; aber auch durch Äther, Amylacetat, Benzol u. a. kann Eiweiss, z. B. nach den Beobachtungen von Moore und Roaf[1]), niedergeschlagen werden. Spiro[2]) und neuerdings O. Warburg und Wiesel[3]) fanden, dass bei Alkoholen, Urethanen, Ketonen u. a. die Fällungskraft gegenüber hydrophilen Kolloiden, wie Serum oder Hefepresssaft, von einem zum anderen Glied der homologen Reihen zunimmt und bei den höheren Gliedern schon an relativ kleine Konzentrationen gebunden ist; so trübt sich Hefepresssaft schon durch 3 % Propylurethan, durch 0·8 % Methylphenylketon, durch 2 % Amylalkohol, ähnliche Beobachtungen machten auch Battelli und Stern[4]). Wir werden auf diese Untersuchungen bei der Erörterung der Theorie der Narkose (Kap. 9) zurückzukommen haben. J. Traube[5]) konstatierte einen Zusammenhang zwischen Fällungskraft und Oberflächenaktivität, der nach ihm nicht bloss gegenüber Kolloiden, sondern auch gegenüber echt gelösten schwerlöslichen Stoffen zur Geltung kommt. Er zitiert dafür folgende Versuchsreihe von Rothmund über Löslichkeitsverminderung von Lithiumkarbonat:

---

[1]) Moore u. Roaf, Proceed. Roy. Soc. B **73**, 382 (1903); **77**, 86 (1906).
[2]) Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).
[3]) Warburg u. Wiesel, Pflügers Arch. **144**, 465 (1912).
[4]) Battelli u. Stern, Biochem. Zeitschr. **52**, 226 (1913).
[5]) J. Traube, Pflügers Arch. **132**, 511 (1910); **153**, 276 (1913).

	Löslichkeits-verminderung	Oberflächen-spannung
Wasser	—	7·30
Mannit	— 10·7	7·33
Dextrose	— 6·6	7·33
Harnstoff	+ 4·6	7·30
Glyzerin	+ 9·4	7·29
Glykol	+ 14·2	7·24
Methylalkohol	+ 19·8	7·05
Äthylalkohol	+ 33·7	6·73
Acetonitril	+ 34·5	6·97
Urethan	+ 41·0	6·33
Propylalkohol	+ 41·8	5·89
Aceton	+ 42·5	6·48
Pyridin	+ 44·5	5·36
Piperidin	+ 50·6	5·38
Äthyläther	+ 52·2	5·36
Diäthylamin	+ 56·1	5·49
tert. Amylalkohol	+ 63·1	4·35

Doch stimmen hierzu nicht alle der vorliegenden Erfahrungen an Kolloiden; ich verweise z. B. auf den fördernden Einfluss von Traubenzucker, Rohrzucker, Glyzerin, den hemmenden von Harnstoff bei der Gallertenbildung (S. 318), für den Fall, dass die Gallertenbildung als eine Art Entmischung aufzufassen ist. Auch lässt sich der Traubesche Hinweis keineswegs verallgemeinern; denn die Neutralsalze, welche die Löslichkeit der Stoffe stark vermindern (siehe S. 309) und welche alle Kolloide relativ leicht ausflocken, sind fast oberflächeninaktiv. Zwar ordnen sich, wie auch Traube betont, die Ionen nach der Differenz ihrer Oberflächenaktivitäten in die gleiche Reihe, in der sie auch fällend wirken (siehe S. 310), aber die Grösse ihrer Oberflächenaktivität steht nicht nur im Missverhältnis zur Grösse ihrer Flockungskraft, sondern dasjenige etwa der Anionen, welches die Oberflächenspannung am meisten erhöht ($SO_4^{=}$), wirkt auch im allgemeinen am stärksten fällend, während bei den Nichtleitern gerade derjenige die stärkste Fällungskraft hat, der die Oberflächenspannung am meisten erniedrigt. Bei den Salzen, oder allgemeiner bei den Elektrolyten kommen eben noch besondere elektrische Erscheinungen mit in Frage, welche, wie etwa die S. 321ff. erwähnten Versuche zeigen, auch bei der Löslichkeitsbeeinflussung in nichtkolloiden Systemen eine Rolle spielen. Dadurch stösst die Aufstellung einer allgemeinen Theorie der Löslichkeitsbeeinflussungen, wenn eine solche überhaupt möglich ist, vorläufig noch auf nicht zu überwindende Schwierigkeiten.

Achtes Kapitel.

Die Permeabilität der Zellen und die Theorien der Permeabilität.

Ich komme nunmehr zu den diosmotischen Eigenschaften der Zellen zurück, um daran anknüpfend eines der Grundprobleme der Zellphysiologie, nämlich das Problem der Stoffaufnahme und Stoffabgabe von seiten der Zellen zu erörtern. Zunächst erinnere ich daran, dass unsere Aufmerksamkeit auf die osmotischen Eigenschaften der Zellen vornehmlich durch die Erscheinung der Plasmolyse bei den Pflanzenzellen gelenkt wurde. Danach erschienen uns die Zellen mit einem Pfefferschen Osmometer vergleichbar (S. 62), dessen semipermeable Membran in der Oberflächenschicht des Protoplasmas, in der sogenannten Plasmahaut, ihr Analogon hätte, und dieser Vergleich erschien uns umso zutreffender, als die diosmotischen Vorgänge in den Zellen, wie z. B. der osmotische Wasserentzug bis zur eben sichtbaren Plasmolyse, quantitativ genau so vom osmotischen Druckgefälle zwischen dem Inneren der Zellen und ihrer Umgebung abhängen, wie Richtung und Ausmass der Osmose an einem Osmometer von der Differenz der osmotischen Drucke diesseits und jenseits der semipermeablen Membran abhängt; wir sahen ja als Ausdruck dieses Zusammenhanges, dass die plasmolytischen Grenzlösungen die gleiche molekulare Konzentration, also den gleichen osmotischen Druck haben (S. 61). Nur die Lösungen der Salze schienen anfänglich eine Ausnahme zu machen insofern, als die plasmolytischen Grenzkonzentrationen sich hier als viel kleiner erwiesen, als in den übrigen Fällen (S. 86). Jedoch beseitigte die Aufstellung der Ionentheorie alsbald diese Schwierigkeiten, die zu niedrigen plasmolytischen Werte konnten auf die elektrolytische Dissoziation der Salze zurückgeführt werden (S. 95), und nunmehr stand nichts mehr dem im Wege, die osmotischen Eigenschaften der lebenden Zellen und einer Pfefferschen Zelle als gleichwertig anzusehen und demgemäss mit jenen wie mit dieser osmotische Drucke zu messen.

Indessen haben sich bald von neuem Schwierigkeiten ergeben. Es sind Stoffe aufgefunden worden, deren plasmolytische Grenzkonzentrationen nicht, wie die der Elektrolyte, zu niedrig erscheinen, sondern welche im Gegenteil zu gross sind, oder es handelte sich sogar um Stoffe, welche überhaupt nicht plasmolysieren. Anfangs waren es nur ganz gelegentliche, zufällige Beobachtungen, die in dieser Richtung

gemacht wurden; Glyzerin und Harnstoff wurden durch die Angaben von Klebs und von de Vries als Stoffe bekannt, welche Pflanzenzellen auf die Dauer nicht zu plasmolysieren vermögen. Derartige Beobachtungen häuften sich. Schliesslich wurde dann die Frage nach der Abhängigkeit der Plasmolysierfähigkeit von der physikalisch-chemischen Natur der Stoffe systematisch zum ersten Male von Overton[1]) bearbeitet, der durch eine Reihe ausgezeichneter Arbeiten auf dieser neuen Etappe im Studium der osmotischen Verhältnisse bei den Zellen den Weg bahnte und gleichzeitig im unmittelbaren Anschluss an seine Experimente eine Reihe anderer Fragen, die Physiologen und Mediziner schon lange beschäftigen, der Lösung zu nähern versuchte. —

Permeabilität und Plasmolyse. Wenn wir die einfachste Antwort auf die Frage suchen, wie es erklärt werden kann, dass manchmal ein Stoff in hypertonischer Konzentration nicht plasmolysiert, so wird sie nach dem, was wir bis hierher über die Plasmolyse erfahren haben, wohl so zu lauten haben, wie sie Overton gegeben hat, nämlich dass die erste Bedingung für den Eintritt einer Plasmolyse, die Semipermeabilität der Oberflächenschicht, möglicherweise nicht erfüllt ist. In der Tat, sobald die Plasmahaut für den Stoff, der um die Zelle herum gelöst ist, durchlässig ist, entfällt ja jeder Grund für eine Plasmolyse. Plasmolyse tritt ja dadurch ein, dass ein osmotisches Druckgefälle, das von aussen nach innen in die Zelle gerichtet ist, sich ausgleicht, indem Wasser sich gegen das Druckgefälle von der Zelle durch die allein für Wasser durchlässige, semipermeable Membran in die Lösung herausbewegt. Wenn aber die Plasmahaut für den gelösten Stoff permeabel ist, dann kann ja an die Stelle der Wasserosmose die Diffusion des gelösten Stoffes treten, welcher sich entlang dem Druckgefälle in die Zelle hineinbewegt. Dann erleidet aber der Zelleib natürlich keine Volumänderung, wie sie sich sonst in der Loslösung des Protoplasten von der Zellulosewand dokumentierte. Die Unfähigkeit, zu plasmolysieren, kann also die Fähigkeit anzeigen, durch die Plasmahaut hindurchzudringen. Dies ist jedenfalls die nächstliegende Erklärung für das Ausbleiben der Plasmolyse, und wir werden sehen, dass sich in der Tat das Eindringen von Stoffen, welche nicht plasmolysieren, oft beweisen lässt.

Nun kommt es aber auch noch vor, dass eine Lösung anfangs plasmolysiert, dass aber die Plasmolyse nach einiger Zeit wieder verschwin-

[1]) Overton, Vierteljahrsschrift der naturforsch. Gesellsch. in Zürich 40, 1 (1895) und 44, 88 (1899). Auch Nagels Handb. d. Physiol. des Menschen II 744 (1907).

det; auch hierin äussern sich, wie eine einfache Überlegung von Overton zeigt, bestimmte Durchlässigkeitsverhältnisse.

Wenn man ein gewöhnliches mit einer tierischen Membran, z. B. Schweinsblase, überspanntes Osmometer mit konzentrierter Kupfersulfatlösung füllt und in Wasser eintaucht, so passiert folgendes: ins Osmometer dringt Wasser ein, und daher steigt die Flüssigkeit im Steigrohr des Osmometers, und zugleich diffundiert Kupfersulfat durch die Membran hindurch ins Aussenwasser. Wir haben also Diffusion und Osmose zugleich. Würde das Kupfersulfat momentan die Membran passieren und momentan sich im Aussenwasser verbreiten können, bis aussen dieselbe Konzentration herrscht, wie innen, dann würde die Osmose ganz wegfallen. In Wirklichkeit tritt dieser Konzentrationsausgleich auch ein, aber es geschieht allmählich, und während des Bestehens der Konzentrationsdifferenz geht der osmotische Strom ins Innere, das Steigen im Steigrohr markiert ihn. Ist der Konzentrationsausgleich dann schliesslich erfolgt, so sinkt die Flüssigkeit im Steigrohr wieder auf ihr ursprüngliches Niveau herab. Nun wird es offenbar von der relativen Durchlässigkeit der Membran für den gelösten Stoff und das Wasser abhängen, ob im Anfang mehr die Diffusion oder mehr die Osmose zur Geltung kommt; vorausgesetzt z. B., dass die Membran fast, aber nicht ganz für den gelösten Stoff undurchlässig ist, so wird die Flüssigkeit im Steigrohr hoch ansteigen und erst nach sehr langer Zeit wieder absinken und auf ihr ursprüngliches Niveau zurückkehren.

Die Übertragung dieser Verhältnisse auf die Zelle liegt nahe. Angenommen es gäbe verschiedene Grade der Permeabilität für die verschiedenen Stoffe, dann muss sich eine geringe Permeabilität dadurch dokumentieren, dass in hypertonischer Lösung zuerst Plasmolyse als osmotischer Effekt eintritt, und dass die Plasmolyse dann allmählich, je mehr sich die osmotische Druckdifferenz durch die langsame Diffusion ausgleicht, wieder zurückgeht. Bei grosser Permeabilität braucht aber, wie es tatsächlich sehr oft der Fall ist, gar keine Plasmolyse, auch bei stärkster Hypertonie nicht, einzutreten, weil durch den winzigen Raum eines Zelleibes hindurch Konzentrationsausgleich durch Diffusion fast momentan eintreten kann. Der anfängliche Eintritt einer Plasmolyse, die dann wieder zurückgeht, kann also eine relativ geringe Permeabilität anzeigen. Ein Mass für die Grösse der Permeabilität kann man auf folgende Weise gewinnen[1]): Sei C die plasmolytische Grenzkonzentration (S. 59) eines nicht permeierenden Stoffes,

[1]) Lepeschkin, Ber. d. deutsch. botan. Ges. 26a, 198 (1908) u. 27, 129 (1909); Tröndle, Jahrb. f. wissensch. Botanik 48, 175 (1910).

so genügt von einem Stoff, für welchen die Zelle etwas permeabel ist, offenbar nicht die Konzentration C, um eine eben beginnende Plasmolyse zu erzeugen, sondern man muss bis zu der höheren Konzentration C_1 gehen, bis Grenzplasmolyse eintritt. Die plasmolysierende Lösung hat also einen scheinbaren relativen Konzentrationsverlust $\frac{C_1 - C}{C_1} = \mu$ erlitten. μ ist offenbar ein Mass der Permeabilität und wird deshalb als „Permeabilitätsfaktor“ bezeichnet.

Nun ist freilich auch eine andere Erklärung für den Rückgang einer anfänglichen Plasmolyse in Erwägung zu ziehen. Eine Zelle kann sich nämlich, wie wir sahen (S. 74), auch gegen die an ihr vorgenommene Turgeszenzverminderung aktiv durch „Anatonose“, also durch Produktion von osmotisch wirksamen Stoffen in ihrem Innern wehren. Erfolgt die Anatonose ausserordentlich rasch, so wird selbst ein Stoff, für welchen die Zelle völlig undurchlässig ist, leicht einzudringen scheinen, weil auch bei Konzentrationen, die hoch über der anfänglichen Konzentration im Protoplasten gelegen sind, keine Plasmolyse eintritt. Dies ist freilich nur ein fiktiver Fall; nachgewiesen ist etwas derartiges bisher nicht. Handelt es sich dagegen um einen Stoff, welcher sehr langsam eindringt, wie es z. B. für manche Salze gelegentlich zu gelten scheint (s. S. 359 ff.), so wird eine etwas hypertonische Lösung Plasmolyse hervorrufen, und diese Plasmolyse wird entsprechend dem sehr langsamen Hineindiffundieren des Stoffes, ganz allmählich zurückgehen müssen. Man wird hier nach dem Verlauf des ganzen Vorgangs nicht ohne weiteres sagen können, ob Permeabilität oder Anatonose vorliegt.

Der folgende Versuch von Overton mag noch zur Illustration der Symptome einer relativ geringfügigen Permeabilität angeführt werden: Zu den Verbindungen, welche ziemlich langsam in Zellen eindringen, gehört das Glyzerin. Bringt man nun Algen in eine bestimmte hypotonische oder isotonische Glyzerinlösung, deren Konzentration man ganz allmählich durch langsames Verdunsten des Wassers anwachsen lässt, so tritt niemals Plasmolyse ein, selbst wenn der Gehalt an Glyzerin allmählich auf 50% ansteigt, weil offenbar jede entstehende kleine Konzentrationsdifferenz Zeit hat, sich auszugleichen. Führt man dann aber die Zellen mit einem Male in reines Wasser über, so vermag das Glyzerin, welches im Zellinnern in derselben Konzentration vorhanden ist, wie bis dahin aussen, nicht rasch genug durch die Plasmahaut nach aussen zu diffundieren, als dass nicht durch den kolossalen osmotischen Überdruck die Zellhaut gesprengt würde[1]), ähnlich, wie wir früher sahen,

[1]) Overton, Vierteljahrsschrift der naturforsch. Gesellsch. Zürich 40, 1 (1895).

dass Pollenkörner platzen, wenn sie in reines Wasser fallen (S. 68). Overton gibt in diesem Experiment ein Mittel an, um die Festigkeit pflanzlicher Zellhäute zu messen; denn man braucht nur diejenige Glyzerinkonzentration zu ermitteln, bei welcher die Zellen nach Überführung in Wasser zuerst platzen, um in dem betreffenden osmotischen Druck ein Mass für die Widerstandskraft der Zellulosehaut zu gewinnen.

Weitere osmotische Methoden zur Messung der Permeabilität. Es ist bisher nur von der Plasmolyse als Kriterium der Permeabilität, bzw. Impermeabilität die Rede gewesen, und dabei haben wir früher (Kap. 2) gesehen, dass die Plasmolyse fast ausschliesslich bei Pflanzenzellen zu beobachten ist. Wir müssen uns deshalb nach Methoden umsehen, mit denen man auch die Permeabilität bei Zellen, die keine Zellhülle besitzen, feststellen kann. Diese Methoden ergeben sich ohne weiteres aus dem früher Erörterten. Wie die plasmolytische Methode nicht bloss zur Messung des osmotischen Druckes im Inneren von Zellen dient, sondern eben auch zur Beurteilung der Permeabilität, so sind auch gerade so die angeführten Verfahren, bei tierischen Zellen den Innendruck zu bestimmen (S. 75 ff.), dafür geeignet, ihre Permeabilität zu prüfen. Auf Einzelheiten dieser Methoden soll erst bei Gelegenheit eingegangen werden; ein Beispiel genüge hier: Ein Froschmuskel bewahrt z. B., wie gesagt wurde (S. 79), sein Gewicht in einer mit ihm isotonischen Kochsalzlösung von 0·7 %. Macht man diese Lösung hypertonisch durch Zusatz von Alkohol, so schrumpft der Muskel nicht etwa durch Wasserentzug, sondern er behält genau sein Anfangsgewicht, weil der Alkohol, für den die Muskeln durchlässig sind, sehr rasch bis zum Diffusionsausgleich eindringt; bringt man den Muskel in eine reine isotonische Lösung von Alkohol, so quillt er und vermehrt sein Gewicht, gerade so wie in reinem Wasser. Mutatis mutandis ergibt sich so auch eine Verwendung des volumetrischen Verfahrens zur Messung osmotischer Drucke, also z. B. des Hämatokrit-Verfahrens (S. 78) für die Beurteilung der Durchlässigkeit.

Chemische Methode der Permeabilitätsmessung. Die bisher genannten osmotischen Methoden zur Messung der Permeabilität zeichnen sich durch grosse Einfachheit aus, aber sie sind indirekte Methoden. Am sichersten geht man, wenn man über Permeabilität oder Impermeabilität direkt mit chemischer Analyse entscheidet. Man hat also z. B. zu prüfen, ob ein zur Aussenlösung zugesetzter Stoff nach einiger Zeit infolge Diffusion auch im Innern des Protoplasten nachzuweisen ist, und ob derselbe Stoff wieder aus dem Protoplasten verschwindet, wenn man nun durch Weglassen des Stoffes in der Aussenlösung ein um-

gekehrt gerichtetes Diffusionsgefälle für ihn von innen nach aussen etabliert. Nur auf diesem Wege lässt sich eventuell zwischen Impermeabilität, geringfügiger Permeabilität und Anatonose unterscheiden.

Statt die Zellen selbst zu analysieren, ist es oft bequemer, zuzusehen, ob sich die Konzentration einer Lösung verringert hat, nachdem ein Quantum Zellen in ihr suspendiert worden ist. So verfuhr zum ersten Mal Hedin[1]) zur Ermittlung der Permeabilität der Blutkörperchen. Dies Verfahren ermöglicht auf relativ einfache Weise, Daten sowohl über die Geschwindigkeit als vor allem auch über die Grösse der Aufnahme in die Zellen, über das Mass der Verteilung zwischen Zellen und Aussenlösung zu gewinnen. Hedins Verfahren für die Untersuchung der Blutkörperchen fusst z. B. auf folgenden Überlegungen: Löst man in einem bestimmten Volumen Serum eine bestimmte Menge von einem Stoff auf, so muss der normale Gefrierpunkt des Serums um einen gewissen Betrag herabgedrückt werden. Löst man die gleiche Menge im gleichen Volumen Blut auf und zentrifugiert nach einiger Zeit die Körperchen ab, so sind für den Gefrierpunkt des Serums jetzt dreierlei Voraussagen möglich: entweder ist er identisch mit dem Gefrierpunkt des Serums, dem allein der Stoff zugesetzt wurde; dann muss sich der Stoff gleichmässig über Körperchen und Flüssigkeit verteilt haben. Oder der Gefrierpunkt ist niedriger als der Standardwert; dann enthalten die Körperchen weniger von dem Stoff, als das Serum, oder auch nichts (zwischen diesen zwei Möglichkeiten entscheiden Bestimmungen über eingetretene Volumänderungen der Blutkörperchen). Oder endlich: der Gefrierpunkt liegt höher als der des ersten Serumgemisches; dann ist mehr von dem Stoff auf die Körperchen übergegangen, als im Serum verblieben ist. Zentrifugiert man das Blut kurze oder längere Zeit nach dem Zusatz des Stoffes, so kann man eventuell auch entscheiden, ob der Stoff schnell oder langsam eindringt. Ein Beispiel von O. Warburg und Wiesel[2]) mag das Verfahren kurz illustrieren:

1. 10 ccm Gänseblutkörperchen werden mit 10 ccm 0·9 % *NaCl*-Lösung gemischt und nach 5 Minuten zentrifugiert. Die *NaCl*-Lösung zeigt vor und nach dem Zentrifugieren dieselbe Gefrierpunktserniedrigung Δ.

2. 10 ccm Gänseblutkörperchen werden mit 10 ccm Lösung (0·9 % *NaCl* + Methylalkohol) gemischt und wieder nach 5 Minuten zentrifugiert. Die Differenz zwischen Gefrierpunktserniedrigung der Lösung

[1]) Hedin, Pflügers Archiv **68**, 229 (1897).

[2]) O. Warburg u. Wiesel, ebenda **144**, 465 (1912).

und Gefrierpunktserniedrigung der 0·9% *NaCl*-Lösung beträgt vor dem Zentrifugieren $\Delta_1 - \Delta = 1{\cdot}91$, nach dem Zentrifugieren $\Delta_2 - \Delta = 1{\cdot}08$.

Also: $$\frac{\Delta_1 - \Delta}{\Delta_2 - \Delta} = 1{\cdot}77\,.$$

Daraus folgt, dass zwar reichlich Methylalkohol in die Körperchen eingetreten ist, dass die Verteilung aber doch nicht bis zu Konzentrationsgleichheit geht, sondern dass aussen ein Plus an Alkohol bleibt.

Bei Stoffen, welche wegen ihrer grossen physiologischen Wirksamkeit in kleinen Konzentrationen angewendet werden sollen, kann man zur Ermittlung der Verteilung zwischen Zellen und Aussenlösung, in Modifizierung eines Verfahrens von Overton[1]) zur Bestimmung von Verteilungskoeffizienten (siehe S. 405), nach O. Warburg und Wiesel (loc. cit.) auch folgendermassen vorgehen: man wäscht z. B. drei gleich grosse Quanta von Zellen mehrmals und mit grossen Mengen von drei verschieden konzentrierten Phenylurethanlösungen, bis Verteilungsgleichgewicht eingetreten ist, und bestimmt in allen drei Fällen die Verminderung der Sauerstoffzehrung, welche die Zellen durch die Urethanvergiftung erfahren haben (siehe S. 458 ff.). Die Grössen dieser Atmungsverringerung repräsentieren dann ein Mass der drei Urethankonzentrationen. Alsdann wäscht man abermals drei Zellquanten von derselben Grösse wie vorher, aber diesmal mit drei verschiedenen, gemessenen Mengen von einer und derselben Phenylurethanlösung (etwa der stärksten der drei vorher gebrauchten), und bestimmt wiederum nach Eintritt des Verteilungsgleichgewichts die Abnahme der Sauerstoffzehrung, welche dann in derselben Lösung umso geringfügiger ist, je kleiner das verwendete Lösungsquantum. Durch Vergleich dieser drei Abnahmen, welche unbekannten Gleichgewichtskonzentrationen entsprechen, mit den drei ersten Abnahmen, welche bekannte Konzentration bedeuten, ist sodann das Verteilungsverhältnis zu ermitteln.

Optische Messung der Permeabilität; Permeabilität für Alkaloide. In besonderen Fällen kann man sich über Vorhandensein oder Fehlen von Durchlässigkeit auch durch das Mikroskop überzeugen. Dies gilt vor allem für die Untersuchung der Farbstoffe, dann aber auch gelegentlich für die Untersuchung der als Protoplasmagifte so wichtigen Alkaloide.

Overton[2]) hat nämlich darauf hingewiesen, dass die Permea-

[1]) Overton, Studien über die Narkose. 1901. S. 65.

[2]) Overton, Zeitschr. f. physik. Chemie 22, 189 (1897). Siehe auch F. Czapek, Berichte d. deutschen botan. Gesellsch. 28, 147 (1910).

bilität für die Alkaloide sehr bequem an Pflanzenzellen zu untersuchen ist, deren Gehalt an Gerbsäure im Zellsaftraum als Reagens dienen kann; denn die Alkaloide bilden mit Gerbsäure schwer lösliche Salze, welche sich als Niederschlag zeigen müssen, sobald Alkaloid durch die Plasma- und Vakuolenhaut hindurchdiffundiert ist. Diese Reaktion ist ausserordentlich fein: Strychnin z. B. erzeugt noch in einer Verdünnung von 1 g auf 10000 bis 20000 Liter Wasser einen deutlich im Mikroskop sichtbaren Niederschlag im Zellsaftraum von Spirogyra.

Die Grenzkonzentration, bei welcher der Niederschlag eben sichtbar wird, ist aber für jedes Alkaloid eine andere. Dies ist so zu erklären, dass erst das Löslichkeitsprodukt aus der Alkaloid- und der Gerbsäurekonzentration überschritten sein muss, ehe die Ausfällung eintritt, und das Löslichkeitsprodukt ist selbstverständlich bei den verschiedenen Alkaloiden verschieden gross. Sobald aber einmal ein Niederschlag sich gebildet hat, bleibt der Zustand beliebig lange stationär. Es besteht dann ein Gleichgewicht in der mit dem gerbsauren Salz gesättigten Lösung zwischen den undissoziierten Molekülen und den Dissoziationsprodukten. Diese sind einerseits die Gerbsäureanionen und Alkaloidkationen des gerbsauren Alkaloids, andererseits wegen der hydrolytischen Spaltung des aus schwacher Säure und aus schwacher Base formierten Salzes freie Gerbsäure und freies Alkaloid. Für Gerbsäure, Gerbsäureanionen und das gerbsaure Alkaloid muss die Vakuolenhaut, die den Zellsaft umschliesst, undurchgängig sein; denn sonst wäre ein stationärer Zustand nicht denkbar. Die Alkaloidkationen werden von den Gerbsäureanionen zurückgehalten, aber wahrscheinlich ist die Plasmahaut, wie wir gleich sehen werden, auch für sie impermeabel. Also wäre frei beweglich bloss die freie Alkaloidbase. Deren Konzentration im Zellsaft ist dann variabel, je nachdem sie in der umspülenden Lösung variiert; also beherrscht sie allein das Gleichgewicht im Zellsaft entsprechend dem Massenwirkungsgesetz. Steigt die Alkaloidkonzentration, so vereinen sich weitere Gerbsäure- und Alkaloidmoleküle unter Wasseraustritt miteinander, und gerbsaures Salz fällt aus; wird sie vermindert, so tritt umgekehrt hydrolytische Spaltung ein, und es löst sich langsam von dem Salze wieder auf. Durch fortschreitendes Verdünnen der bespülenden Lösung kann man also den ganzen Fällungsprozess allmählich rückgängig machen und gerade eine Konzentration herausprobieren, bei der die ganze Fällung eben verschwunden ist.

Diese Gleichgewichtsverhältnisse drängen geradezu zu einer bestimmten Vorstellung über den Vergiftungsmodus bei der Wirkung der Alkaloide. Denn man kann auch Lösungskonzentrationen durch variierte Experimente sich ausprobieren, die gerade noch ungiftig sind, in denen die Spirogyren monatelang ungeschädigt leben können, während eine Steigerung der Konzentration sofort deletäre Wirkungen ausübt. Man erhält also den Eindruck, als ob die Vergiftung auf einem der Gerbsäurereaktion ähnlichen umkehrbaren Prozess beruht, der sich zwischen dem Alkaloid und einem Protoplasmabestandteil abspielt (Overton).

Sehr auffällig ist es, dass die Lösungen der Alkaloidsalze viel weniger giftig für Pflanzenzellen sind als die der freien Basen; aber dieser Differenz in der Toxizität entspricht auch eine Differenz in der Intensität der Gerbsäureniederschläge, welche Lösungen vom gleichen

Alkaloidgehalt bewirken. Beides erklärt sich aus der Hydrolyse der Alkaloidsalze, die durch die Schwäche der Alkaloidbase bedingt ist, sobald man die Annahme macht, dass die Plasmahäute für die Alkaloidkationen impermeabel sind. Denn dann ist es vollkommen begreiflich dass die Salze minder toxisch sind als die freien Basen; hinein in die Zellen kann nur die Base, und die ist wegen der Begrenztheit der hydrolytischen Spaltung in der Salzlösung in viel geringerer Konzentration enthalten als in der äquivalenten Lösung des reinen Alkaloids. Dass diese Erklärung die richtige ist, das lehrt das Verhalten der Spirogyren gegenüber den Alkaloidsalzen verschiedener Säuren. Die Salze schwacher Säuren dissoziieren weitgehend unter Wasseraufnahme; d. h. unter Verbrauch der Ionen des Wassers, der Hydroxylionen und der Wasserstoffionen entstehen in reichlicher Menge freie schwache Base und freie schwache Säure, und darum ist hier die Giftwirkung ausgesprochener, als bei den Salzen starker Säuren, bei denen die hydrolytische Dissoziation nach kurzem Lauf Halt macht, weil hier bloss die Hydroxylionen des Wassers von dem Alkaloidsalz, d. h. von seinen Alkaloidkationen weggefangen werden, während die Wasserstoffionen frei bleiben, sich nicht mit den Säureanionen verbinden und alsbald die Dissoziation des Wassers so weit zurückdrängen, dass die Bildung freier Base rasch aufhört. Wenn man deshalb von vornherein etwas Wasserstoffion durch Zusatz einer Spur von Säure zu dem Lösungsmittel hinzufügt, so bleibt die Hydrolyse überhaupt aus, und weder Gerbsäurefällung, noch Vergiftung tritt ein. Umgekehrt kann man sofort die toxische Wirkung eines Alkaloidsalzes stark steigern, wenn man zur Lösung etwas OH^- hinzugibt; denn die Bildung freier Base wird dadurch begünstigt. Daher halten sich z. B. auch Fische und Froschlarven einige Zeit in einer 1 ‰igen Lösung von Strychninnitrat, sterben aber, sowie man geringe Mengen von Natriumkarbonat mit auflöst (Overton).

Auch die Permeabilität tierischer Zellen für Alkaloide scheint der Untersuchung mit dem Mikroskop zugänglich zu sein, wofür Jacoby und Golowinski[1]) ein schönes Paradigma gegeben haben. Schmiedeberg hat vor langer Zeit darauf aufmerksam gemacht, dass Koffein bei Rana temporaria viel leichter die charakteristische Muskelstarre erzeugt, als bei Rana esculenta. Jacoby und Golowinski haben nun beobachtet, dass Koffein, ebenso wie Theobromin und Theophyllin,

[1]) Jacoby u. Golowinski, Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 59, Suppl. 286 (1908).

in Ringerscher Lösung gelöst, in den Muskelfasern körnige Niederschläge erzeugen, dass die Körnungen aber bei Temporarien viel leichter zustande kommen, als bei Esculenten; lässt man die Alkaloidlösungen auf isolierte Muskelfasern wirken, so findet man z. B., dass die Körnchen in Temporariafasern schon bei einer Koffeinverdünnung 1:1750 sichtbar werden, während sie in Esculentafasern erst bei der Verdünnung 1:125 auftreten. Nach Jacoby und Golowinski ist dieser beträchtliche Unterschied wahrscheinlich auf eine verschiedene Durchlässigkeit der Muskeloberfläche zurückzuführen; denn wenn man verletzte Muskelfasern in die Lösungen legt, so zeigt sich, dass an den Schnittstellen in der blossliegenden Muskelsubstanz zwischen der Stärke der Körnung bei Temporaria- und bei Esculentamuskeln kein Unterschied mehr besteht. Nach diesen interessanten Beobachtungen scheint es hier also einmal bei der verschiedenen Reaktion zweier lebender Gebilde auf einen Reiz weniger auf Differenzen der chemischen Beschaffenheit anzukommen, an die man sonst wohl in erster Linie denkt, als auf physikalische Unterschiede.

Zum Schluss ist in methodologischer Hinsicht wohl noch zu erwähnen, dass man sich für die Untersuchung der Permeabilität für giftige oder schwer lösliche Stoffe nach Overton auch mit Vorteil der „Methode der Partialdrucke“ bedienen kann, d. h. die zu prüfende Verbindung lässt man nicht für sich allein osmotisch wirksam sein, sondern man mischt sie mit einem zweiten, so dass sie nur nach Massgabe ihres Partialdruckes an der osmotischen Wirkung teilnimmt, man setzt also z. B. zu der isotonischen Lösung eines indifferenten und nicht eindringenden Stoffes eine kleine Menge des giftigen, bzw. des schwer löslichen Stoffes hinzu und sieht zu, ob die jetzt hypertonische Lösung plasmolysiert oder gewicht- oder volumenvermindernd wirkt. —

Es soll nunmehr eine möglichst vollständige Übersicht über den augenblicklichen Stand unserer Kenntnis von der Permeabilität der tierischen und pflanzlichen Zellen gegeben werden, und zwar im allgemeinen in der Weise, dass für eine Zell- oder Gewebssorte nach der anderen gezeigt wird, zu welchen Ergebnissen die Verwendung der verschiedenen, eben beschriebenen Methoden geführt hat. Alsdann sollen die verschiedenen Bestrebungen, aus den gewonnenen Erfahrungen eine Theorie der Permeabilität zu entwickeln, erörtert werden. Allein die Erfahrungen, die mit der Methode der Permeabilitätsmessung durch Färbung, also mit der Methode der sogenannten „Vitalfärbung“ an den verschiedensten Objekten gemacht sind, sollen, für sich nach dem metho-

dischen Gesichtspunkt zusammengefasst, nachträglich erst zur Sprache kommen.

Permeabilitätsregeln von Overton. Nach den in der Hauptsache mit den osmotischen Methoden ausgeführten Untersuchungen von Overton verhalten sich tierische und pflanzliche Zellen beliebiger Herkunft gegenüber dem Gros der organischen Verbindungen erstaunlich gleichartig. Wir werden folgenden Abstufungen in der Permeabilität immer wieder begegnen[1]). Es dringen rasch ein: die einwertigen Alkohole, Aldehyde, Ketone, Aldoxime, Ketoxime, Mono-, Di- und Trihalogenkohlenwasserstoffe, Nitrile und Nitroalkyle, die neutralen Ester der anorganischen und organischen Säuren, viele organische Basen und Säuren. Langsamer diosmieren: die zweiwertigen Alkohole, die Amide der einwertigen Säuren, noch langsamer der dreiwertige Alkohol Glyzerin und die zwei Amidogruppen führenden Harnstoff und Thioharnstoff, recht langsam der vierwertige Alkohol Erythrit und dann folgen: die sechswertigen Alkohole, die Hexosen, Aminosäuren und viele Neutralsalze der organischen Säuren und Basen, namentlich der Säuren mit kurzer *C*-Kette. Mit wachsender Zahl der Hydroxylgruppen verringert sich also offenbar das Vermögen, einzudringen, den gleichen Einfluss übt die Anhäufung von NH_2-Gruppen aus. Dagegen befähigt wachsende Halogensubstitution zu immer leichterem Eindringen, ebenso wirken Alkylierung oder Acetylierung an den für das Eindringen hinderlichen *OH*- und NH_2-Gruppen befördernd.

Von anorganischen Stoffen dringen u. a. im allgemeinen ein: Kohlensäure, Ammoniak, Wasserstoffperoxyd, wohl auch die elementaren Gase. Schwierig zu beurteilen sind, wie wir sehen werden, die anorganischen Elektrolyte, speziell die neutralen Salze der Alkalien und Erdalkalien.

Die Permeabilität der Pflanzenzellen. Prüfen wir diese Regeln nun zuerst am Beispiel der Pflanzenzellen. Von solchen hat Overton vorzugsweise verschiedene Spirogyren sowie die Wurzelhaare von Hydrocharis morsus ranae verwendet. Die Methode der Plasmolyse ergab dann z. B., in Übereinstimmung mit den eben genannten Regeln, folgendes: Von einer gewissen Konzentration ab verursacht Glyzerin Plasmolyse, nach einiger Zeit folgt Deplasmolyse. Dies kann, wie wir (S. 351) sahen, als Symptom langsamen Eindringens aufgefasst werden. Substituiert man nun eine der *OH*-Gruppen des Glyzerins durch Chlor, so kommt man zum Monochlorhydrin, das rascher eindringt; noch mehr

[1]) Overton, Pflügers Arch. **92**, 115 (1902).

begünstigt Disubstitution zum Dichlorhydrin das Eindringen. Ähnliche Einflüsse finden sich bei der Alkylierung des Harnstoffs; dieser dringt selbst langsam ein, sein Monomethylderivat schon rascher, der Dimethylharnstoff noch rascher und der Trimethylharnstoff augenblicklich, sodass man mit ihm überhaupt nicht plasmolysieren kann. Dass umgekehrt wachsende Hydroxylierung verlangsamend auf die Diosmose wirkt, lehrt z. B. die Reihe: Propylalkohol, Propylenglykol, Glyzerin; es wurde auch gesagt, dass der vierwertige Alkohol Erythrit noch langsamer diosmiert als Glyzerin, und dass die Hexite so gut wie gar nicht mehr eindringen.

Overton hat auch den Satz aufgestellt, dass die neutralen Alkali- und Erdalkalisalze, überhaupt die anorganischen Salze nicht eindringen, da sie in hypertonischer Lösung andauernd plasmolysieren. Dies wird jedoch neuerdings von Osterhout[1]) bestritten. Er fand, dass, wenn Spirogyren z. B. in 0·4-molekularer *Na Cl*-Lösung nach 2 Minuten plasmolysiert waren, innerhalb 10—30 Minuten vollständige Deplasmolyse eintritt. Entsprechendes gilt für die Salze sämtlicher Alkalien und Erdalkalien. Wurden die Algenfäden gleich, nachdem die Protoplasten sich wieder an die Zellulosewand angelegt hatten, in ihr gewöhnliches Wasser übertragen, so lebten sie weiter. Blieben sie aber längere Zeit nach der Deplasmolyse in der *Na Cl*-Lösung, so trat von neuem eine „Pseudoplasmolyse“ ein, eine meist irreversible Schrumpfung der Protoplasten. Osterhout ist der Meinung, dass Overton das kurze Intervall der Deplasmolyse übersehen, die Pseudoplasmolyse von der echten Plasmolyse nicht getrennt hat und dadurch zu irrtümlichen Schlussfolgerungen gelangte. Osterhout beschreibt nun weiter folgendes Experiment: eine 0·375-mol. *Na Cl*-Lösung plasmolysiert eben noch nicht, ebenso eine 0·195-mol. *Ca* Cl_2-Lösung; mischt man aber 100 ccm der ersten mit 10 ccm der zweiten, so plasmolysiert das Gemisch. Er gibt dem Versuch folgende Deutung: *Na Cl* allein dringt ein, ebenso *Ca* Cl_2, aber sind sie zugleich anwesend, so hemmen sie einander; oder richtiger ausgedrückt: die Permeabilität der Plasmahaut ist gegenüber dem Gemisch geringer, als gegenüber den einzelnen Salzen. Daher dauert es 10 Stunden, bis in der *Na Cl-Ca* Cl_2-Mischung die Deplasmolyse eintritt, während in der reinen *Na Cl*-Lösung die Protoplasten schon nach 10—30 Minuten wieder der Zellulosehaut anliegen. — Die geringere Permeabilität entspricht nun aber sicherlich eher der Norm; denn in der Mischung bleiben die Zellen eine Weile am Leben, in den reinen Lösungen gehen sie rasch

[1]) Osterhout, Science **34**, 187 (1911); The Plant World **16**, 129 (1913).

zugrunde, diese reinen Lösungen kommen unter natürlichen Umständen für die Zellen auch nicht in Frage, jene sind die Norm. Davon wird später noch ausgiebig die Rede sein (siehe Kap. 11). Ja man kann sogar sagen, dass das *Na Cl*-*Ca* Cl_2-Gemisch vielleicht nur deshalb, wenn auch langsam, eindringt, weil es auch noch schädigt; jedenfalls hat Osterhout[1]) selbst gezeigt, dass Sporen von Vaucheria in:

0 ccm 3/32-mol. *NaCl*	100 ccm 3/32 mol. *Na Cl* 1 „ „ „ *Ca* Cl_2	100 ccm 3/32 mol. *Na Cl* 1 „ „ „ *Ca* Cl_2 2·2 „ „ „ *KCl*	100 ccm 3/32 mol. *Na Cl* 1 „ „ „ *Ca* Cl_2 2·2 „ „ „ *KCl* 3·8 „ „ „ *Mg* SO_4 7·8 „ „ „ *Mg* Cl_2
10—20 Minuten	2—4 Wochen	6—8 Wochen	∞

am Leben bleiben; ähnliches gilt für Spirogyren und andere Pflanzen. Mir scheint also, man kann aus den Versuchen von Osterhout nur folgern, dass, wenn man die Permeabilität von Pflanzenzellen so, wie geschildert, in reinen Salzlösungen untersucht, man die Permeabilität sterbender oder wenigstens geschädigter Zellen misst; man kann aber nicht folgern, dass die normale Plasmahaut salzdurchlässig ist; oder wenigstens ist sie lange nicht so salzdurchlässig, wie die Plasmolyseversuche in den reinen Salzlösungen den Anschein erwecken.

Eine Paralleluntersuchung von Osterhout[2]) mit einer ganz anderen Methode, welche uns auch noch bei späterer Gelegenheit beschäftigen wird, führte zu dem gleichen tatsächlichen Ergebnis: Wenn nämlich die Plasmahaut durchlässig für die Salze ist, so müssen diese, bzw. ihre Ionen, wenn sie sich in einem Potentialgefälle befinden, durch die Zellen hindurchgetrieben werden, die Zellen werden also als Stromleiter fungieren; ist die Plasmahaut aber undurchlässig für Salze, so werden die Zellen, selbst wenn sie in ihrem Innern reichlich gelöste Salze enthalten, wie Nichtleiter wirken (siehe S. 379). Es erhebt sich also die Frage: welchen Widerstand repräsentieren Zellen, wenn man sie in ein durch eine Elektrolytlösung gerichtetes Stromfeld bringt? und hängt der Widerstand von der Art des aufgelösten Elektrolyten ab? Osterhout verfuhr zur Lösung dieser Frage folgendermassen: 100—200 Scheiben von 13 mm Durchmesser und 0·5 mm Dicke, die aus dem Thallus von Meeresalgen der Gattung Laminaria mit einem Korkbohrer ausgeschnitten waren, wurden zu einem Zylinder übereinander gelegt und von den beiden

[1]) Osterhout, Journ. of biol. Chem. **1**, 363 (1906); Botanical Gazette **44**, 259 (1907).

[2]) Osterhout, Science **35**, 112 (1912).

Kreisflächen des Zylinders her wurde durch Elektroden Wechselstrom zugeführt und mit der Kohlrauschschen Methode der Widerstand gemessen. Der Zylinder war so montiert, dass er, in verschiedene Lösungen nacheinander gelegt, sich jedesmal gleich stark durchtränkte. Osterhout fand auf diese Weise, dass mit Meerwasser imbibiert der Zylinder z. B. einen Widerstand von 1100 Ohm besass; wurde er nun in eine reine *Na Cl*-Lösung von der Leitfähigkeit des Meerwassers übertragen, so sank der Widerstand binnen kurzem mehr und mehr ab, bis er den Wert von 320 Ohm erreichte, denselben Wert, den der Zylinder auch nach Abtöten der ihn aufbauenden Laminariascheiben besass, und denselben Wert, den ein gleichgeformter Zylinder von Meerwasser hatte. Ist dieser Minimalwert von 320 Ohm in *Na Cl* einmal erreicht, dann steigt der Widerstand nicht wieder nach Rückübertragung in Meerwasser. Nur wenn der Ohmverlust nicht mehr als etwa 100 betrug, war der Vorgang reversibel. Wurde der Zylinder dagegen in ein Gemisch von *Na Cl* und $CaCl_2$ in geeignetem Verhältnis übertragen, dann veränderte sich der Widerstand stundenlang nicht. Wie Kochsalz verhielten sich auch die übrigen Alkalisalze. Osterhout schliesst aus diesen Versuchen, dass der lebende Protoplast von den Ionen der Alkalisalze leicht zu durchdringen ist. Aber ich halte diese Folgerung auch hier wieder für nicht richtig. Vielmehr zeigen die Versuche nur, dass die Laminariazellen ein Widerstandsmaximum aufweisen, wenn sie sich unter den physiologischsten Bedingungen des Aufenthalts im Meerwasser befinden, und dass sie den Übergang in abnorme Bedingungen mit Widerstandssenkung, also mit Permeabilitätsverringerung beantworten, vergleichbar der, die auch den Tod begleitet. Wenn aber eine geringe anfängliche Widerstandssenkung in *Na Cl* bei Rückübertragung in Meerwasser wieder verschwinden kann, so beweist diese Reversibilität nur, dass eine beginnende Schädigung repariert werden kann. Denn neuerdings hat Osterhout[1]) noch gezeigt, dass eine kurzdauernde Widerstandssenkung von etwa 100 Ohm *Na Cl* bei den Laminarien an zehn aufeinanderfolgenden Tagen jeden Tag wieder hervorgerufen werden kann, ohne dass eine Schädigung bemerkbar wird, und dass in ähnlicher Weise durch eine reine $CaCl_2$-Lösung Tage lang hintereinander eine kleine reversible Widerstandssteigerung verursacht werden kann. Natürlich ist dann zuzugeben, dass diese kleinen Schwankungen sich wohl innerhalb der physiologischen Norm bewegen, und wir werden auch noch davon zu reden haben, dass solche Permeabilitätsänderungen sogar für

[1]) Osterhout, Science **36**, 350 (1912).

den Betriebsstoffwechsel der Zellen anscheinend geradezu postuliert werden müssen. Man mag auch daraus herleiten, dass, wenn sich von einem Normalzustand aus die Permeabilität sowohl reversibel erhöhen als auch reversibel senken lässt, im Normalzustand selbst eben auch schon eine gewisse Permeabilität für die Salze besteht. Nur ist in der Norm diese Permeabilität offenbar äusserst gering und lange nicht so gross, als die Plasmolyseversuche mit reinen Salzlösungen anzuzeigen scheinen.

Dass die Permeabilität für Salze und manche andere Verbindungen im allgemeinen nicht gross sein kann, das folgt ja eigentlich auch schon aus der Tatsache, dass den chemischen Analysen zufolge der Zellsaftraum der Pflanzenzellen oft grosse Mengen von Salzen, organischen Säuren, Zuckern in gelöster Form angereichert hält, ohne dass während des Lebens diese Stoffe durch den Protoplasmamantel entweichen. In der Beziehung verhalten sich die Pflanzenzellen gerade so wie die tierischen (siehe z. B. S. 370). Chemische Untersuchungen anderer Art sprechen freilich zunächst wieder mehr für eine grosse Salzdurchlässigkeit. Vor allem werden dafür die Untersuchungen von Janse[1]) und von van Rysselberghe[2]) häufig zitiert, nach denen ganz kurze Zeit nach Übertragung von Spirogyren oder von Epidermiszellen von Tradescantia in Salpeterlösungen das Salz mit der Diphenylamin—Schwefelsäureprobe in den Zellen nachzuweisen ist. Aber nach den Erfahrungen von Osterhout werden wir heute zweifeln, ob es sich nicht um ein Eindringen unter unphysiologischen Bedingungen, bei abnorm erhöhter Durchlässigkeit handelt. Das gleiche gilt von Versuchen von Ruhland[3]). Allein die Beobachtung von Osterhout[4]) erscheint einwandfrei, dass, wenn man die Wurzelhaare mancher Pflanzen in destilliertem Wasser wachsen lässt, während des Wachstums in den Haaren Kalziumoxalatkristalle erscheinen, sobald man zum Wasser etwas Kalziumsalz hinzusetzt.

Auch über die Permeabilität der einzelligen Pflanzen sind einige Erfahrungen gesammelt worden, die aber für weitergehende Schlüsse noch nicht ausreichen. Alfred Fischer[5]) machte ganz ähnliche Beobachtungen an Bakterien, wie Osterhout an Algen; er fand, dass verschiedene Bakteriensorten in reinen Salzlösungen von bestimmten Konzentrationen ab plasmolysieren, dass aber schon innerhalb 20 bis 30 Minuten, manchmal schon nach kürzerer Zeit Deplasmolyse eintritt.

---

[1]) Janse, Versl. en Medd. Koninkl. Akad. van Wetensch. 4, 332 (1888).
[2]) van Rysselberghe, Mém. publ. par l'Acad. roy. de Belgique. 58, (1899).
[3]) Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botan. 46, 1 (1908).
[4]) Osterhout, Zeitschr. f. physik. Chem. 70 II, 408 (1909).
[5]) Alfred Fischer, Jahrb. f. wissensch. Botanik 27, 1 (1895).

Fischer folgert daraus, dass die Salze eindringen. Man könnte dagegen wiederum auf Grund der Beobachtungen von Osterhout einwenden, dass die reinen Salzlösungen schädigen und die Permeabilität der Bakterienprotoplasten in unnatürlicher Weise steigern. Aber für das Zustandekommen solcher Schädigungen sprechen hier bisher keinerlei Angaben über einen der Pseudoplasmolyse von Osterhout entsprechenden oder sonst vergleichbaren Vorgang.

Mit der Methode der chemischen Analyse ist neuerdings Paine[1]) an die Frage der Permeabilität bei den einzelligen Pflanzen herangetreten. Er machte Aufschwemmungen von Hefe in verschiedenen Lösungen und stellte dann nach verschiedenen Zeiten analytisch die Verteilung des gelösten Stoffes auf Hefe und Aussenwasser fest. Er fand, dass, während Äthylalkohol in Konzentrationen von 5 bis zu 20% sich binnen kurzem in einem konstanten Verhältnis von ca. 0·85 : 1 verteilt, manche anorganische Salze, wie Kochsalz, Ammoniumsulfat, Natriumarseniat nach 3 Stunden aus $^1/_{10}$-norm. Lösung überhaupt noch nicht, nach 20 Stunden in relativ kleiner Menge übergegangen waren[2]), und dass Dinatriumphosphat sowie hexosephosphorsaures Natrium auch nach 20 Stunden aus $^1/_{10}$-norm. Lösung noch nicht, aus $^3/_{10}$-norm. Lösung zum kleinen Teil in die Hefe eingetreten waren. Hier finden wir also, dass für Salze die Permeabilität nur gering ist, wenn dieselbe nicht sogar, wie Paine meint, bloss durch oberflächliche Adsorption vorgetäuscht ist (siehe dazu S. 226).

Rekapitulieren wir nunmehr kurz das Ergebnis der Beobachtungen über die Salzdurchlässigkeit, so scheint mir daraus hervorzugehen, dass in vielen Fällen die normale Pflanzenzelle als wenig bis undurchlässig für die Salze anzusehen ist, dass dagegen unter leicht abnormen Verhältnissen, welche auch im natürlichen Leben der Pflanzen vorkommen mögen, eine merkliche Durchlässigkeit zustande kommen kann. Vielleicht haben auch manche Pflanzenzellen, wie die Wurzelhaare, in Anpassung an besondere Funktionen (siehe dazu S. 438 ff.), stets eine höhere Permeabilität, als andere.

Sodann ist noch ein Wort über die Permeabilität für Säuren und Basen zu sagen. Aus alten Untersuchungen von Pfeffer[3]) sowie aus neueren von Ruhland[4]) folgt, dass, wenn man verschiedene Pflanzenzellen in äusserst verdünnte Lösungen von Salzsäure, Schwefelsäure,

---

[1]) Paine, Proceed. Royal Soc. of London. Ser. B 84, 289 (1912).

[2]) Siehe auch Rubner, Sitzungsber. preuss. Akad. d. Wissensch. 1913, 232.

[3]) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen Leipzig 1877, S. 135.

[4]) Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botan. 46, 1 (1908).

Essigsäure oder Zitronensäure einlegt, Säure sofort eindringt, was sich z. B. bei manchen gefärbten Objekten, wie Zellen der roten Rübe oder Blumenblättern von Pulmonaria, in Farbenumschlag äussert. Die Pflanzen verhalten sich in dieser Hinsicht, wie wir sehen werden (S. 393), anders als manche tierische Zellen.

Genauer untersucht ist die Permeabilität der Pflanzenzellen für Basen besonders durch Newton Harvey[1]). Dieser färbte die Pflanzenzellen mit einem unschädlichen Indikator, Neutralrot, welches den Eintritt einer gewissen Menge Base durch den Farbenumschlag von rot in gelb anzeigt. Legt man nun Pflanzenzellen, z. B. von Elodea oder Spirogyrafäden, in äquinormale Lösungen verschiedener Basen, so zeigt sich, dass der Farbenumschlag nach sehr verschieden langer Zeit erfolgt, wie z. B. folgende Tabelle nach Harvey lehrt:

Geschwindigkeit des Eindringens von $^1/_{40}$-norm. Base in Blätter von Elodea:

$NaOH$	25 Min.	$Sr(OH)_2$	15 Min.	NH_4OH	0·5 Min.
KOH	22 „	$Ba(OH)_2$	15 „	$NH_3(CH_3)OH$	1 „
$Ca(OH)_2$	23 „	$N(C_2H_5)_4OH$	30 „	$NH(CH_3)_2OH$	2 „

Die starken Basen dringen danach viel langsamer ein, als das schwach dissoziierte Ammoniak und die Amine (siehe S. 115). Die Differenz beruht auf den Lebenseigenschaften der Zellen; denn vergleicht man z. B. die Geschwindigkeit des Farbumschlags bei lebenden und bei eben abgetöteten, z. B. durch Chloroform vergifteten Zellen, so findet man, dass etwa NH_4OH lebende und tote Zellen fast gleich rasch färbt, während in der äquinormalen $NaOH$-Lösung die toten Zellen ebenso rasch wie in NH_4OH, die lebenden aber erst nach längerer Zeit umschlagen. Ja man kann sogar sagen, dass die starken Basen in die lebenden Zellen wohl überhaupt nicht merklich eindringen, sondern dass, wenn sie eindringen, es unter Tötung der Zellen geschieht. Denn während Zellen, die etwa in $^1/_{40}$-norm. NH_4OH von rot in gelb umgeschlagen sind, wieder rot werden, wenn man sie in Wasser legt, ist der Farbenumschlag in $NaOH$ irreversibel, und auch andere Zeichen irreversibler Schädigung werden sichtbar. Besonders eklatant demonstriert den grossen Unterschied in der Geschwindigkeit des Eindringens folgender Versuch: Legt man Elodea in $^1/_{40}$-norm. NH_4OH, so schlägt das Neutralrot sofort in gelb um; überträgt man nun in $^1/_{50}$-norm. $NaOH$, so werden die

[1]) E. Newton Harvey, Journ. of experiment. Zool. **10**, 507 (1911): ferner Americ. Journ. of Physiol. **31**, 335 (1913). Anh. Mc Clendon, Biological Bulletin **22**, 113 (1912) u. Journ. of biolog. chemistry **10**, 459 (1912).

Zellen wieder rot, weil das Ammoniak heraus- und die Natronlauge vorerst noch nicht hineingeht. Erst später schlägt die Farbe dann nochmal in gelb zurück.

Wenden wir uns nun der Frage nach der Permeabilität tierischer Zellen zu!

Die Permeabilität der roten Blutkörperchen. Das weitaus am meisten studierte Objekt osmotischer Messungen sind die Erythrocyten. Das Ergebnis dieser Messungen lässt sich kurz dahin zusammenfassen, dass das Verhalten gegenüber der Mehrzahl der geprüften Stoffe mit dem der Pflanzenzellen übereinstimmt. Die Untersuchungen wurden auf folgende Arten angestellt:

Grijns[1]) beobachtete am Blut von Hühnern und Pferden, dass es in den isotonischen Lösungen vieler Substanzen lackfarben wird, in anderen dagegen deckfarben bleibt. Die Hämolyse, welche das lackfarbene Aussehen bedingt, konnte nun entweder darauf beruhen, dass die Körperchenoberfläche für die aufgelöste Substanz permeabel ist — dann treibt der innere osmotische Überdruck die Körperchen auseinander —, oder der Auflösungsprozess konnte chemischer Natur sein und auf einem Angriff der gelösten Substanz auf die Wandsubstanz beruhen. Über die zwei Möglichkeiten versuchte Grijns zu entscheiden, indem der Stoff, welcher in reiner isotonischer Lösung lackfarben machte, in einem zweiten Versuch in gleicher Konzentration einer isotonischen Kochsalzlösung zugefügt wurde. Jetzt musste die Auflösung der Körperchen ausbleiben, wenn sie eine Folge der Permeabilität und nicht die Folge einer chemischen Zersetzung war. Auf diese Weise fand Grijns, dass die Blutkörperchen permeabel sind für einwertige Alkohole, Äther, Ester, Glyzerin, Harnstoff, impermeabel für Neutralsalze, Mannit, Dextrose, Rohrzucker, Milchzucker. Einige Ammoniumsalze, vor allem solche mit einwertigem Anion, welche in auffallender Weise, im Gegensatz zu den übrigen anorganischen Neutralsalzen, das Blut lackfarben machen, tun das auch in Gegenwart von Kochsalz in isotonischer Konzentration, sie wirken also nicht bloss aus osmotischen Gründen. Ihre Wirkung hängt jedenfalls wenigstens zum Teil mit der schwachen Hydrolyse der Ammoniumsalze zusammen, das frei werdende Ammoniak dringt in die Körperchen ein und wirkt dort als Gift (siehe auch S. 394). Andere Ammoniumsalze, wie das Sulfat, Phosphat, Citrat u. a. wirken weniger oder nicht hämolytisch.

Ein zweites diosmotisches Verfahren von Hedin[2]), das auch über

[1]) Grijns, Pflügers Arch. **63**, 86 (1896).

[2]) Hedin, Pflügers Arch. **68**, 229 (1897) u. **70**, 525 (1898).

das Mass und die Geschwindigkeit des Eindringens Aufschluss gibt, wurde bereits beschrieben (S. 354). Hedin fand damit am Blut vom Rind, dass die meisten Neutralsalze, Aminosäuren, Zucker, Hexite nicht oder nicht erheblich in die Körperchen eintreten, dass Erythrit langsam, Glyzerin rascher eindringt, aber nicht so rasch, wie einwertige Alkohole, Aldehyde, Ketone, Äther[1]). Die Ammoniumsalze nehmen auch nach Hedins Untersuchungen eine Sonderstellung ein, insofern als sie im Gegensatz zu anderen anorganischen Salzen eindringen, wie das Grijns ja auch schon festgestellt hatte, und zu ihnen gesellen sich nach Hedin noch die Salze der aliphatischen Amine und der Alkaloide, nach meinen Erfahrungen[2]) auch Guanidin- und Piperidinsalze, und wenn man noch hinzunimmt, dass Harnstoff nach der übereinstimmenden Angabe von Grijns und Hedin offenbar viel rascher in die von ihnen untersuchten Erythrocyten eindringt, als in die Pflanzenzellen, und wie gleich im voraus bemerkt sein mag, auch rascher als in Muskeln, so haben wir es danach wohl mit einer generellen Wirkung von Stickstoffbasen zu tun, welche alle die Blutkörperchen relativ leicht schädigen und durchdringen. Zum Teil mag dies, wie bereits gesagt wurde, damit zu tun haben, dass die freien, durch Hydrolyse entstehenden Basen eindringen und im Innern giftig wirken[3]).

Die Ergebnisse von Hedin decken sich also mit denjenigen von Grijns und im grossen ganzen decken sie sich auch mit denen der Permeabilitätsprüfungen an den Pflanzenzellen.

An Hand der klinisch wichtigen Untersuchungen über den Blutzucker ist man dann aber neuerdings darauf aufmerksam geworden, dass die Permeabilität der Erythrocyten der verschiedenen Säugetiere auffällige quantitative Differenzen zeigt. So stellten besonders Rona u. Michaelis[4]) und Hollinger[5]) durch Analyse fest, dass im normalen Blut von Menschen und Hunden der Zucker sich gewöhnlich sowohl in den Körperchen wie im Plasma findet, dass er bei Glykämien in beiden, im Plasma wie in den Körperchen, in vermehrter Menge enthalten ist, während beim Kaninchen die Blutkörperchen oft im Gegensatz zum Plasma zuckerfrei

[1]) Siehe auch O. Warburg u. Wiesel, Pflügers Arch. **144**, 465 (1912).

[2]) Höber, Zeitschr. f. physik. Chemie **70**, 134 (1909).

[3]) Siehe dazu die eigentümlichen mikroskopischen Veränderungen, welche durch Stickstoffbasen an Blutkörperchen erzeugt werden: Heinz, Handbuch der experim. Pathol. u. Pharmakol. **1**, 418 (1905). Siehe auch Meves, Anatom. Anzeiger **27**, 177 (1905).

[4]) Rona u. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **16**, 60 (1909) und **18**, 375 (1909); auch Rona u. Takahashi, ebenda **30**, 99 (1910).

[5]) Hollinger, ebenda **17**, 1 (1909).

gefunden werden. Ferner bemerkten Rona und Döblin[1]), dass, wenn man zu defibriniertem Menschenblut Traubenzucker hinzusetzt, rasch und reichlich Zucker in die Körperchen eintritt[2]), während Rona und Michaelis[3]) beim Hammel- und Hundeblut jeden Übertritt von zugesetztem Zucker in die Körperchen vermissten. Man kann sich nun nach Masing[4]) von der verschiedenen Durchlässigkeit der Blutkörperchen verschiedener Arten für den Traubenzucker am einfachsten ein Bild machen, wenn man eine gemessene Menge abzentrifugierter Blutkörperchen in einem bestimmten Volumen isotonischer Traubenzuckerlösung suspendiert und darauf mit dem Hämatokriten (S. 78 u. 353) das Blutkörperchenvolumen misst. Man findet alsdann, dass die Blutkörperchen vom Menschen in der Traubenzuckerlösung stark schwellen, während die Blutkörperchen von Hammel, Schwein, Rind und Gans das Volumen nicht ändern. Diesem anschaulichen osmotischen Experiment entspricht das Ergebnis der chemischen Analysen von Masing, nach denen Traubenzucker, den man dem Blut zusetzt, in die Blutkörperchen von Schwein, Hammel und Gans gar nicht, in die vom Rind auch nur wenig eintritt, während die menschlichen Blutkörperchen reichlich aufnehmen[5]).

Kozawa[6]) hat nun unter meiner Leitung diese Permeabilitätsstudien auf weitere chemische Verbindungen und auf weitere Säugetiere ausgedehnt und gefunden, dass die Blutkörperchen von Schwein, Hammel, Ziege, Pferd, Rind, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen für Pentosen, Pentite, Hexosen, Hexite, methylierte Zucker, Disaccharide, Aminosäuren, Salze organischer und anorganischer Säuren undurchlässig oder höchstens wenig durchlässig sind, gerade so, wie das die osmotischen Versuche von Overton an den Pflanzenzellen, die Untersuchungen von Grijns und Hedin für die Blutkörperchen von Huhn, Pferd und Rind auch ergeben haben; dagegen sind die Blutkörperchen vom Menschen, Affen und Hund für die Monosaccharide durchlässig, für die anderen der eben genannten Verbindungen aber gerade so wenig durchlässig, wie die der übrigen Säuger. Einer solchen merkwürdigen Artverschiedenheit bezüglich der Permeabilität sind wir schon einmal (S. 357) begegnet; wir sahen, dass die Muskeln von Temporarien und

[1]) Rona u. Döblin, ebenda **31**, 215 (1911).

[2]) Immerhin dauert es nach Masing [Pflügers Arch. **156**, 401 (1914)] bei Zimmertemperatur $^3/_4$ Stunden, bis bei menschlichen Blutkörperchen der Ausgleich mit der Umgebung zustande gekommen ist.

[3]) Rona u. Michaelis, ebenda **18**, 514 (1909).

[4]) Masing, Pflügers Arch. **149**, 227 (1912).

[5]) Siehe auch A. Loeb, Biochem. Zeitschr. **49**, 413 (1913).

[6]) Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 231 (1914).

Esculenten für Koffein sehr verschieden durchlässig sind. Die Bedeutung der Befunde von Kozawa für die Theorie der Durchlässigkeit und die der Nahrungsaufnahme wird zum Teil später erörtert werden.

Es ist aber an dieser Stelle auch noch zu betonen, dass wir mit den eben geschilderten Versuchen über Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Durchlässigkeit für Traubenzucker bei den einzelnen Blutkörperchensorten nun noch durchaus nicht genügend orientiert sind. Wenn man nämlich, statt die Verteilung des Zuckers nach künstlichem Zusatz ausserhalb des Körpers zu bestimmen, feststellt, wie im normalen Aderlassblut oder bei Glykämie der von vornherein enthaltene Zucker verteilt ist, so kommt man zu höchst unregelmässigen Relationen. Denn man findet z. B. zwar häufig die Blutkörperchen von Kaninchen leer von Zucker, in anderen Fällen enthalten sie nicht unerhebliche Mengen[1]). Oder es kommt vor, dass die Blutkörperchen vom Menschen einmal gar keinen Zucker enthalten, obwohl sie in einem zuckerhaltigen Plasma schwimmen[2]), oder es kommt auch das Umgekehrte vor, dass der Zuckergehalt innen über den aussen überwiegt[3]). Ferner ist bei einigen Glykämien relativ viel Zucker im Plasma[4]), bei anderen relativ viel in den Körperchen[5]). Kurz man begegnet auf Schritt und Tritt bei diesem Nahrungsstoff Verhältnissen, welche vom Standpunkt einer einfachen Verteilung infolge Diffusion durch Membranen von verschiedener, aber wohl definierter Durchlässigkeit bis jetzt nicht zu verstehen sind[6]).

Über die Permeabilität der Blutkörperchen speziell für anorganische Salze liegen Erfahrungen sehr verschiedener Natur vor. Die bekannte, von Hamburger bemerkte Tatsache, dass die Blutkörperchen eines Tieres in hypotonischen Lösungen aller möglichen Neutralsalze bei der gleichen molekularen Konzentration ihr Hämoglobin austreten lassen (siehe S. 76), spricht zunächst dafür, dass die Permeabilität für die einzelnen Salze die gleiche ist. Nimmt man nun hinzu, dass eine etwa 0·9 prozentige Kochsalzlösung, oder noch besser, eine Ringerlösung ein bekanntes Konservierungsmittel für die Blutkörperchen der Säugetiere darstellt, beachtet man ferner, dass mit Hilfe des Hämatokriten festgestellt ist, dass, je nach deren osmotischem Druck, in Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration die Blutkörperchen ihr Vo-

[1]) Siehe E. Frank u. Bretschneider, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 76, 225 (1912); Höber, Biochem. Zeitschr. 45, 207 (1912).

[2]) Rona u. Döblin, loc. cit.

[3]) Rona u. Döblin, loc. cit.; Rolly u. Oppermann, ebenda 48, 471 (1913).

[4]) Höber, loc. cit.

[5]) Rolly u. Oppermann, Biochem. Zeitschr. 48, 200 (1913).

[6]) Höber, loc. cit.; Rolly u. Oppermann, loc. cit.

lumen vergrössern oder verkleinern, ganz wie Traubesche Zellen (Hamburger, Koeppe), so kann man als wahrscheinlich hinstellen, dass die Blutkörperchen für die anorganischen Neutralsalze mindestens sehr wenig permeabel sind. Zu genau dem gleichen Schluss führen auch die chemisch-analytischen Untersuchungen. Den Blutanalysen von Abderhalden[1]) entnehme ich folgende Angaben:

1000 Gewichtsteile Serum enthalten:

	Pferd	Schwein	Kaninchen	Rind	Hammel	Ziege	Hund	Katze
Natrium	4·396	4·251	4·442	4·312	4·294	4·326	4·278	4·439
Kali	0·259	0·270	0·259	0·255	0·255	0·246	0·245	0·262
Chlor	3·690	3·627	3·883	3·690	3·704	3·691	4·080	4·170
Anorgan. Phosphorsäure	0·076	0·052	0·064	0·085	0·085	0·070	0·081	0·071

1000 Gewichtsteile Blutkörperchen enthalten:

	Pferd	Schwein	Kaninchen	Rind	Hammel	Ziege	Hund	Katze
Natrium	—	—	—	2·232	2·257	2·174	2·839	2·705
Kali	4·130	4·957	5·229	0·722	0·741	0·679	0·273	0·258
Chlor	1·205	1·475	1·236	1·813	1·725	1·480	1·357	1·048
Anorgan. Phosphorsäure	1·687	1·653	1·733	0·350	0·365	0·279	1·256	1·186

Man sieht, wie das Serum, in dem die Blutkörperchen schwimmen, in bezug auf seine anorganischen Komponenten von Tier zu Tier kaum differiert. Ganz anders dagegen bei den Blutkörperchen selber! Die Körperchen von Pferd, Schwein und Kaninchen sind im Gegensatz zu denen der anderen Tiere frei von Natrium und enthalten dafür besonders viel Kalium. Im Gehalt an anorganischer Phosphorsäure stehen hingegen Rind, Hammel und Ziege weit hinter den anderen zurück. Wäre die Plasmahaut der Blutkörperchen einigermassen durchlässig für die Salze, so wäre gar nicht zu verstehen, wie diese charakteristischen Unterschiede in der Zusammensetzung aufrecht erhalten werden könnten. Man könnte ja vielleicht meinen, sie seien Zufallsergebnisse der Analyse einzelner Tierexemplare, die mühsamen Versuche von Abderhalden sind ja nie wiederholt, übrigens leider auch nicht auf andere viel verwendete Versuchstiere, wie z. B. Meerschweinchen, Mäuse, Ratten,

[1]) Abderhalden, Lehrbuch d. physiolog. Chem. 2. Aufl. 733 (1909).

Affen ausgedehnt worden. Aber dass die Unterschiede wirklich artcharakteristisch sind, dafür gibt es auch sonst verschiedene Anhaltspunkte. So verweise ich vor allem auf den Einfluss der Salze auf die Dissoziationskurve des Hämoglobins. Wir sahen früher (S. 110), dass diese nach den Untersuchungen von Barcroft je nach dem Zusatz von einem oder einem anderen Salz zur reinen Hämoglobinlösung einen verschiedenen Verlauf nimmt. Hier sei nun ergänzend hinzugefügt, dass, wenn man zur Hämoglobinlösung dasjenige Salzgemisch hinzufügt, das die chemische Analyse für die Blutkörperchen einer bestimmten Tiersorte ergeben hat, man nach Barcroft und Camis[1]) genau die gleiche Form der Dissoziationskurve erhält, welche auch das betreffende Tierblut selbst ergibt, dass, wenn man aber zur selben Hämoglobinlösung das Salzgemisch einer anderen Tierart gibt, man nun wiederum den für diese Tierart charakteristischen Verlauf der Dissoziationskurve findet, so dass diese Versuche über die Sauerstoffbindung einen merkwürdig indirekten und unerwarteten Beweis für die Exaktheit der chemischen Analysen abgeben. Einen zweiten Beweis für die Artspezifität in der Verteilung der Salze werden wir später kennen lernen, wenn gezeigt wird, dass die verschiedene Empfindlichkeit der Blutkörperchen verschiedener Tiere gegen gewisse hämolysierende Agentien offenbar von den Elektrolytdifferenzen in ihrem Innern abhängt (siehe S. 490).

Noch ein weiterer auf chemischen Methoden beruhender Beweis oder wenigstens Anhaltspunkt für die Impermeabilität der Blutkörperchen für Salze mag hier angeführt werden: Nach O. Warburg[2]) zeichnen sich die Erythrocyten der Gans, besonders jüngere Zellen, durch einen relativ grossen Sauerstoffkonsum aus, welcher sich fast gar nicht verändert, wenn man durch vorsichtiges Gefrieren und Wiederauftauen die Plasmahaut der Erythrocyten zerstört. Man kann nun diesen Sauerstoffverbrauch unter anderem durch Stoffe, wie Äthylalkohol, Phenylurethan, Amylalkohol u. a. hemmen, gleichgültig ob die Blutkörperchen intakt oder aufgelöst sind. Das ist verständlich, sobald wir auf die von Grijns, Hedin und anderen gefundene Tatsache zurückgreifen, dass diese Stoffe leicht durch die Plasmahaut der Blutkörperchen permeieren. Man kann den Sauerstoffverbrauch ferner mit den Erdalkalichloriden hemmen. Aber dies geht charakteristischerweise bloss an den aufgelösten Blutkörperchen, die intakten sind salzunempfindlich. Das spricht dafür, dass die an sich für die Erdalkalisalze undurchlässige Plasmahaut durch das Gefrieren defekt und damit der Inhalt zugänglich gemacht wird.

[1]) Barcroft und Camis, Journ. of physiol. 39, 118 (1909).

[2]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 70, 413 (1911).

Permeabilität und Leitfähigkeit der Blutkörperchen. Eine gewisse Aufklärung über die Durchlässigkeitsverhältnisse der Blutkörperchen für die Salze kann man sodann auch, ähnlich wie bei den Pflanzenzellen (S. 361), mit Hilfe von Leitfähigkeitsmessungen gewinnen. Róth[1]), Bugarszky und Tangl[2]), sowie Stewart[3]) haben nämlich gleichzeitig gefunden, dass Serum den Strom viel besser leitet, als Blut, und Blut besser als ein durch Zentrifugieren gewonnener Brei von Blutkörperchen. Das zeigt z. B. die folgende Tabelle nach Bugarszky und Tangl, in welcher eine Anzahl spezifischer Leitfähigkeiten λ angeführt ist:

Tierart	$10^4\lambda$ (Plasma)	$10^4\lambda$ (Blut)	$10^4\lambda$ (Blutkörperchen)
Pferd	105·3	63·4	1·63
„	103·7	62·8	1·67
„	102·8	56·1	2·44
Hund	112·9	36·9	1·70
„	107·7	43·3	2·17
„	106·4	42·8	—
Katze	125·4	60·6	2·20
„	129·7	61·5	—

Je stärker man zentrifugiert, d. h. je besser man Körperchen und Blutflüssigkeit voneinander trennt, umso schlechter leiten die Körperchen. Daraus muss man schliessen, dass die Blutkörperchen selbst den elektrischen Strom nicht oder so gut wie nicht leiten[4]). Also müssen die Blutkörperchen auch für die Serumsalze, bzw. deren Ionen undurchlässig oder mindestens sehr schwer durchlässig sein, ein Ergebnis, das sich mit dem durch die anderen Methoden der Permeabilitätsmessung gewonnenen deckt. Dazu stimmt, dass, wenn man die Oberfläche der Blutkörperchen durch ein Hämolytikum schwach anätzt, ihre Leitfähigkeit zunimmt; offenbar tritt jetzt Durchlässigkeit für die Ionen ein[5]).

Die Tatsache, dass die Leitfähigkeit von Blut mit Zunahme der Blutkörperchenzahl abnimmt und umgekehrt, gibt ein Mittel an die Hand, das relative Blutkörperchenvolumen, d. h. den relativen Raum, den die Blutkörperchen im Blut einnehmen, zu messen. Der Zusammenhang zwischen Leitfähigkeit und Blutkörperchenvolumen ist freilich nicht, wie man von vornherein meinen könnte, ein ganz einfacher, der Art, dass die Leitfähigkeit von Blut im Vergleich zu derjenigen von Plasma den Volumprozenten Plasma entspricht, die im Blut enthalten sind, oder kürzer: dass die Leitfähigkeiten sich verhalten wie die Plasmavolumina. Aber dies

[1]) W. Róth, Zentralbl. f. Physiol. 11, 217 (1897).

[2]) Bugarszky u. Tangl, Zentralbl. f. Physiol. 11, 297 (1897).

[3]) Stewart, Zentralbl. f. Physiol. 11, 332 (1897).

[4]) Über das Verhalten bei hochfrequentem Wechselstrom s. S. 379.

[5]) Woelfel, Biochem. Journal 3, 146 (1908). Siehe auch: Stewart, Journ. of physiol. 24, 211 (1899) und Journ. of Pharmacol. and Experim. Ther. 1, 49 (1909).

trifft auch ebensowenig dann zu, wenn man statt Blutkörperchen Quarzkörnchen suspendiert. So zeigte z. B. Oker-Blom[1]) unter W. Ostwalds Leitung, dass, wenn man 61 Volumina Quarzsand mit 39 Volumina Kochsalzlösung versetzt, die Leitfähigkeit keineswegs 39% von derjenigen der reinen Kochsalzlösung beträgt, sondern weit weniger, nämlich nur 24·5%. Das gilt stets, gleichviel ob die Kochsalzkonzentration oder die Korngrösse des Sandes variiert wird. Die Erklärung ist darin gelegen, dass der elektrische Strom, bzw. die Ionen gezwungen werden, auf Zickzackwegen die Suspension zu durchsetzen. Genau so ist auch die Leitfähigkeit von Blut kleiner, als den Volumprozenten Plasma entspricht. Das kommt denn auch in den empirischen Formeln zum Ausdruck, welche Bugarszky und Tangl sowie Stewart[2]) versucht haben, um das Blutkörperchenvolumen V aus den Werten für die Leitfähigkeit von Serum und Blut λ_s und λ_b zu berechnen. Diese Formel lautet eben nicht einfach:

$$\frac{100}{100 - V} = \frac{\lambda_s}{\lambda_b} \text{ oder } V = 100\left(1 - \frac{\lambda_s}{\lambda_b}\right),$$

sondern nach Bugarszky und Tangl hat man

$$V = 92\,\frac{\lambda_b}{\lambda_s} + 13,$$

nach Stewart

$$V = \frac{\lambda_b}{\lambda_s}\left(180 - \lambda_b - \sqrt{\lambda_b}\right)$$

zu setzen. Oder statt der Formeln kann man sich praktisch der von Oker-Blom

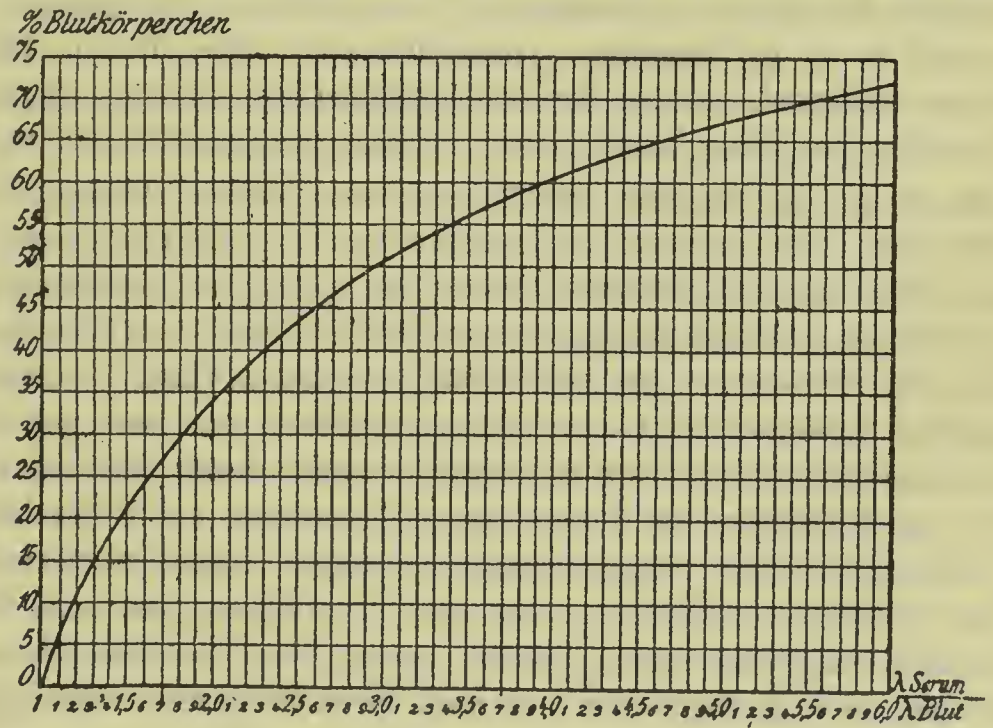


Fig. 48.

und Fraenckel[3]) gezeichneten empirischen Kurve (Fig. 48) bedienen, welche die Abhängigkeit des Blutkörperchenvolumens von der Relation zwischen Leitfähigkeit

[1]) Oker-Blom, Pflügers Arch. 79, 510 (1900).

[2]) Stewart, Journ. of physiol. 24, 356 (1899).

[3]) Fraenckel, Zeitschr. f. klin. Medizin 52, Heft 5 (1904).

des Serums und Leitfähigkeit des Blutes darstellt. Die Kurve gilt unabhängig vom absoluten Wert der Serumleitfähigkeit und von der Grösse der Blutkörperchen. Sie ist von Fraenckel am Blut von Mensch, Hund, Pferd und Rind geprüft worden.

Gegen den aus den angeführten chemischen Analysen und Leitfähigkeitsmessungen gezogenen Schluss, dass die Blutkörperchen für die anorganischen Salze schwer oder nicht durchlässig sind, ist nun des öfteren eingewendet worden [1]), es könnte ebenso gut angenommen werden, die Salze seien im Innern der Zellen an die organischen Stoffe, besonders die Eiweisskörper, chemisch oder durch Adsorption gebunden, und sobald man nur voraussetze, dass die Affinität zu den verschiedenen Ionen verschieden gross sei, dann werde die verschiedene Verteilung der Salze auf Zellen und Zellumgebung auch erklärlich, und wenn die Salze in der organischen Bindung nicht dissoziierten, wie etwa das Chlor im Chloroform, so sei auch die Unfähigkeit, den elektrischen Strom zu leiten, zu verstehen. Nun werden wir aber sehen, dass erstens die Voraussetzung, es könnte mehr als nur ein kleiner Teil der Salze von den Protoplasmakomponenten, besonders den Eiweisskörpern, gebunden sein, durch nichts gestützt ist; zweitens gibt es positive Beweise, dass die Salze im Innern der Zelle wirklich zum grossen Teil frei gelöst, d. h. in Ionenform vorhanden sind. Aus diesem Beweis folgt aber zwingend, dass in der Zelloberfläche eine Barriere existieren muss, welche die Salze hindert, aus der Zelle herauszudiffundieren.

Die Frage der Bindung der Salze in den Zellen. Dass von den Kolloiden des Protoplasmas, insbesondere von den Eiweisskörpern ein gewisser Teil der anorganischen Salze, die nach den Aschenanalysen in jeder Zelle enthalten sind, gebunden wird, darüber kann kein Zweifel bestehen. Wir brauchen uns nur daran zu erinnern (Kap. 7), dass die organischen Kolloide elektrische Ladungen führen und dass die Stabilitätsverminderungen, die ihre Lösungen so leicht durch Elektrolyte erfahren, auf Adsorption der Ionen dieser Elektrolyte, auf Neutralisation der Ladungen durch entgegengesetzt geladene Ionen zurückgeführt werden können; wir brauchen uns nur zu erinnern, dass man durch fortgesetzte Dialyse zu einem Eiweiss gelangt, welches viel schwächer geladen ist als zu Anfang, oder dass man durch Salze mit mehrwertigem Kation Eiweiss, welches zunächst negative Ladung führt, umladen kann. Aber die Menge Salz, welche auf diese Weise gebunden werden kann,

[1]) Siehe besonders: B. Moore u. Roaf, Biochem. Journ. **3**, 55 (1908); Roaf, Quarterly Journ. of experim. Physiol. **5**, 131 (1912); W. Pauli, Kolloidchemie der Muskelkontraktion. Dresden 1912. Auch Bottazzi im Handbuch der vergleichenden Physiologie I (1911).

ist sicherlich nur ganz gering. Man mag in dem Phänomen der Aussalzbarkeit der hydrophilen Kolloide, die je nach der Art des angewandten Salzes verschieden gross ist, auf chemische oder physikochemische Affinitäten zwischen Kolloid und Salz schliessen; da wir jedoch sahen, dass die Aussalzung der Kolloide prinzipiell mit der Aussalzung irgendwelcher echt gelöster Stoffe übereinstimmt (S. 309), so haben wir gerade so viel oder so wenig Ursache, bei der Kolloidaussalzung von einer Bindung der Salze zu reden, wie bei der Aussalzung sonst irgendeiner anderen Substanz. Vor allen Dingen ist ja aber einwandfrei bewiesen, dass die Festlegung von der Kolloidlösung zugesetztem Salz, d. h. von Alkalisalz, welches ja quantitativ für uns die erste Rolle spielt, eine nur ganz unbedeutende sein kann. Ich verweise dafür auf die Untersuchungen von Bugarszky und Liebermann und von Manabe und Matula (S. 174), welche mit der elektrometrischen Methode zeigten, dass von Alkalisalz, das zu einer Eiweisslösung hinzugesetzt wird, nur ganz geringe Mengen gebunden werden. Zu ähnlichen Ergebnissen führen die Kompensationsdialysen von Rona (S. 46), nach denen im Blutserum, das zwar an Eiweissgehalt den Zellen nicht gleichkommt, aber immerhin nicht sehr weit hinter ihnen zurücksteht, bestimmt der grösste Teil des Na^+, K^+, Cl^-, $HPO_4^=$, HCO_3^- frei diffusibel enthalten sein muss. Dem gegenüber steht ein sehr wenig glücklicher Dialyseversuch von Moore und Roaf[1]), welcher beweisen soll, dass in den Blutkörperchen die Salze doch organisch gebunden sind; Moore und Roaf dialysierten gleiche Volumina Serum und Blutkörperchen 48 Stunden lang gegen Wasser, in der Meinung, dass, wenn nun das destillierte Wasser die Blutkörperchenoberfläche zerstört, allein dann weniger Salze aus den Körperchen ins Wasser übertreten könnten, als aus dem Serum, wenn die Salze in den Körperchen durch chemische Bindung zurückgehalten sind. Sie fanden auch wirklich bei den Blutkörperchen eine reichlich schwächere Dialyse als beim Serum; aber dafür könnten doch auch die anfangs noch bestehenden Plasmahäute, später die Stromata und der weit grössere Gehalt an Trockensubstanz bei den Blutkörperchen als Hemmnis für die Diffusion eher verantwortlich zu machen sein. Die Anwendung des Prinzips der Kompensationsdialyse würde auch hier vielleicht zu eindeutigeren Ergebnissen führen. Erinnert sei an dieser Stelle endlich auch noch an die interessanten Untersuchungen von P. Pfeiffer mit v. Modelski (siehe S. 175), nach denen die Alkali- und Erdalkalisalze mit den Aminosäuren und einfachen Peptiden unter Löslichkeitserhöhung reagieren und Molekülverbindungen geben, Untersuchungen, welche voraussehen

[1]) B. Moore u. Roaf, Biochem. Journ. **3**, 55 (1908).

lassen, dass bei den Eiweisskörpern etwas ähnliches statthaben muss. Aber vorläufig ist nichts darüber bekannt, dass bei den hochmolekularen Polypeptiden, den Eiweisskörpern, durch solche Additionsreaktionen ein quantitativ bedeutender Salzanteil gebunden werden kann, und nach den Untersuchungen von Pauli und Samec[1]) spricht auch keinerlei deutliche Löslichkeitserhöhung bei Alkalisalzen durch Serum dafür (siehe auch S. 345).

Ganz anders liegen jedoch die Verhältnisse, wenn nicht die Frage nach der direkten Bindung der anorganischen Neutralsalze an Eiweiss und andere Kolloide der Zellen, sondern die Frage nach der Verankerungsfähigkeit anorganischer Säuren und Basen in Diskussion steht. Denn dass diese gebunden werden können, indem etwa mit Eiweiss salzartige Komplexe, Albuminate und Albuminiumsalze, entstehen, ist ja sicher erwiesen, vor allem wiederum durch die Messungen von Bugarszky und Liebermann (S. 141, ferner S. 174). Man könnte nun meinen, dass dann eben die Anreicherung bestimmter Metalle und Säurereste in den Zellen doch vielleicht durch diese Salzbildungen genügend zu erklären sei; die genauere Überlegung zeigt jedoch, dass das keinesfalls zutreffen kann. Angenommen wir trennten durch eine gewöhnliche elektrolytdurchlässige Dialysiermembran eines Osmometers eine starke Eiweisslösung und Natronlauge; indem dann die Natronlauge hineindiffundiert, wird sie zum Teil mit dem Eiweiss unter Bildung von Natriumalbuminat reagieren. Nach einiger Zeit hätten wir dann innen und aussen ungefähr gleich viel *NaOH*, dazu innen zum Teil dissoziiertes Natriumalbuminat, dessen Na^+ wegen der Dialysierunfähigkeit des Eiweissanions innen festgehalten wird, und zum Teil undissoziiertes Albuminat. Das *Na* wäre also auf die Weise auf der einen Seite der Membran angereichert. Nun haben aber schon Bugarszky und Liebermann darauf hingewiesen[2]), dass die Albuminate, weil das Eiweiss nur eine sehr schwache Säure ist, partiell hydrolysieren; sobald also aussen keine Natronlauge vorhanden ist, wird „Membranhydrolyse“ (S. 268) eintreten, und alles Natriumalbuminat wird sich schliesslich zersetzen[3]). Genau das gleiche gilt, wenn mit einer anorganischen Säure ein Albuminiumsalz gebildet wird. Und wären endlich durch Reaktion von Eiweiss mit freier Säure und freier Base beide Salzarten anwesend, so würden eben bei neutraler Umgebung beide

[1]) W. Pauli u. Samec, Biochem. Zeitschr. **17**, 235 (1909).

[2]) Siehe auch: Roaf, Quarterly Journ. of experim. physiol. **3**, 171 (1910); Handovsky, Biochem. Zeitschr. 25, 510 (1910).

[3]) Siehe auch S. 357.

hydrolysieren und das frei werdende Neutralsalz würde durch die Dialysiermembran herausdiffundieren.

So einfach, wie in diesen Beispielen, liegen nun freilich die natürlichen Verhältnisse nicht, und direkte Versuche an physiologischen Flüssigkeiten haben auch gelehrt, dass Reaktionsänderungen durch Säurezusatz und Säurewegnahme, welche sich einigermassen längs der physiologischen Grenzen bewegen, schon mit merklicher Bindung anorganischer Anionen und Kationen Hand in Hand gehen. Das geht erstens aus neuen Versuchen von Rona und György[1]) hervor, in denen Serum, welchem wechselnde Mengen von Essigsäure zugesetzt wurden, gegen Wasser dialysiert wurde. Es zeigte sich nämlich, dass bei einer H^+-Konzentration unterhalb von etwa $1{\cdot}5 \cdot 10^{-5}$ im Diffusionsgleichgewicht etwas weniger *Cl* im Serum enthalten war, als in der Aussenflüssigkeit, während oberhalb von $1{\cdot}5 \cdot 10^{-5}$ umgekehrt der *Cl*-Gehalt der Innenflüssigkeit überwog. Da, nach den isoelektrischen Punkten der Eiweisskörper des Serums zu urteilen (siehe S. 330), die Konzentration $[H^+] = 1{\cdot}5 \cdot 10^{-5}$ ungefähr die Grenze darstellen wird, oberhalb derer das Eiweiss positiv, unterhalb derer es negativ geladen ist, so ist die Anreicherung des *Cl* in den saureren Lösungen durch Albuminiumsalzbildung gut zu verstehen. Die folgende Tabelle gibt eine Anschauung von der Grösse der hier auftretenden Konzentrationsunterschiede:

$[H^+]$	% *Cl* im Serum	% *Cl* aussen	$[H^+]$	% *Cl* im Serum	% *Cl* aussen
$0{\cdot}33 \cdot 10^{-3}$	0·1500	0·1269	$0{\cdot}20 \cdot 10^{-7}$	0·1512	0·1556
$0{\cdot}78 \cdot 10^{-4}$	0·1609	0·1383	$0{\cdot}35 \cdot 10^{-7}$	0·1344	0·1453
$0{\cdot}73 \cdot 10^{-4}$	0·1566	0·1478	$0{\cdot}72 \cdot 10^{-7}$	0·1340	0·1524
$0{\cdot}67 \cdot 10^{-4}$	0·1603	0·1223	$0{\cdot}13 \cdot 10^{-6}$	0·1453	0·1581
$0{\cdot}59 \cdot 10^{-4}$	0·1553	0·1272	$0{\cdot}31 \cdot 10^{-6}$	0·1495	0·1344
$0{\cdot}41 \cdot 10^{-4}$	0·1662	0·1340	$0{\cdot}45 \cdot 10^{-6}$	0·1482	0·1386
			$0{\cdot}72 \cdot 10^{-6}$	0·1492	0·1570
			$0{\cdot}80 \cdot 10^{-6}$	0·1357	0·1510

Für ein zweites Beispiel, welches die Bindung eines Metalls, des Natriums, an Eiweiss betrifft, liefern schon weit zurückliegende Versuche von Zuntz, Loewy, Gürber und Hamburger[2]) Material. Nach diesen Experimenten wird das Alkali des Serums in „indiffusibles" und in „diffusibles" oder „titrierbares" Alkali eingeteilt, deren Verhältnis vor allem je nach dem Kohlensäuregehalt schwankt; denn leitet man durch das Serum

[1]) Rona u. György, Biochem. Zeitschr. 56, 416 (1913).

[2]) Zuntz, Dissertation Bonn 1868; Loewy u. Zuntz, Pflügers Arch. 58, 511 (1894); Hamburger, Zeitschr. f. Biol. 28, 405 (1892); Archiv f. Physiol. 1894, 419 u. 1898, 1; Gürber, Sitzungsber. d. physik.-med. Ges. Würzburg 1895.

Kohlensäure, so treibt diese das Alkali mehr oder weniger aus den „Alkalieiweissverbindungen“ aus, das bis dahin gebundene Alkali wird damit als Alkalikarbonat diffusibel. Die mit zum Teil nicht ganz einwandfreien Methoden ausgeführten Untersuchungen sind neuerdings von Rona und György (loc. cit.) noch einmal aufgenommen. Diese liessen teils Serum vor und nach CO_2-Durchleitung gegen Natriumbikarbonatlösung dialysieren, und bestimmten beide Male den im Diffusionsgleichgewicht vorhandenen Bikarbonatgehalt der Aussenlösung, teils verglichen sie den Bikarbonatgehalt in den eiweissfreien Ultrafiltraten (S. 274) des gewöhnlichen und des mit CO_2 vorbehandelten Serums. In jedem Fall fanden sie, wie die älteren Autoren, durch Titration mit 0·1-norm. *HCl* Zunahme des diffusiblen Alkali nach der Kohlensäuredurchleitung. Die Grösse der Zunahme liess berechnen, dass vor der Kohlensäurebehandlung etwa 5—15 % des Gesamtalkali gebunden gewesen waren. Mit diesem Ergebnis stehen die früher (S. 47) erwähnten Kompensationsdialysen von Rona nicht in Widerspruch; diese Methode erlaubt ja keine allzu genauen Messungen, und das frühere Ergebnis lautete, dass jedenfalls der grösste Teil des im Serum enthaltenen Natrium frei diffusibel sein müsse. Allein für das Kalzium des Serums war Rona[1]) schon durch die Ergebnisse der Kompensationsdialyse zu dem Schluss gekommen, dass etwa ein Drittel desselben gebunden sein müsse. Denn er fand, dass z. B. 0·017 % *Ca* eines Serums sich mit 0·011 % freiem Ca^{++} ins Diffusionsgleichgewicht stellten, so dass 0·006 %, also eben zirka ein Drittel des vorhandenen *Ca* als indiffusibel anzusehen war. Das ist, absolut genommen, ja aber nur eine sehr kleine Menge.

Auf alle Fälle geht aus diesen Versuchen hervor, dass von dem Gesamtalkali, welches in einer organischen Lösung enthalten ist, ein gewisser, aber doch nur recht geringer Bruchteil als gebunden zu betrachten ist. Und wenn das Eiweiss relativ noch mehr überwiegt als im Serum, mag dieser Anteil ja auch noch grösser als 5—15 % sein; aber auch dann werden wir ohne die Annahme einer für die Salze schwer oder nicht durchlässigen Membran als oberflächlichen Zellabschlusses nicht auskommen können. Denn wir haben bisher keinen Grund anzunehmen, dass die Bindung von K^+ vor der Bindung von Na^+ durch das Eiweiss bevorzugt würde; die charakteristische Verteilung der Alkalisalze auf so viele Zellarten und ihre Umgebung bedarf also noch einer besonderen Erklärung, welche zum Teil eben in der Annahme der semipermeablen Plasmahaut gegeben sein könnte, da ohne

[1]) Rona u. Takahashi, Biochem. Zeitschr. **31**, 336 (1911) u. **49**, 370 (1913).

dieselbe die Konzentrationsverschiedenheiten der Alkalien sich ausgleichen würden.

Auch die von Donnan aufgefundenen eigenartigen „Membrangleichgewichte" zwischen Elektrolyten und „Kolloidelektrolyten", welche ja früher (S. 267) eingehend besprochen wurden, werden hier wohl nicht den Schlüssel geben können, wie z. B. Roaf[1]) vor kurzem geäussert hat. Es konnte ja freilich von Donnan nachgewiesen werden, dass ein Kolloidelektrolyt, der sich diesseits einer gewöhnlichen tierischen Haut als Diffusionsmembran befindet, das eine Ion eines Elektrolyten jenseits der Membran „anziehen", das andere „abstossen" kann, so dass Verteilungsgleichgewichte resultieren, welche von den gewöhnlichen Diffusionsgleichgewichten weit entfernt sind. Aber dafür, dass das geschieht, ist notwendig, dass die Konzentration des Kolloidelektrolyten stark über die des Elektrolyten überwiegt, und gerade dafür haben wir bisher keine Anhaltspunkte bei den physiologischen Systemen. Die Tabelle S. 271 lehrt z. B., dass, wenn der Kolloidelektrolyt *NaR* in der Konzentration 10, der Elektrolyt *KCl* in der Konzentration 1 und von beiden Lösungen die gleiche Menge vorhanden ist, 0·9 K^+ und 0·1 Cl^- in die Kolloidelektrolytlösung hineindiffundieren, also 0·1 K^+ und 0·9 Cl^- draussen bleiben. Da wird also in der Tat das Kali von der kolloidhaltigen „Zelle" ohne semipermeable Membran gespeichert. Aber das Modell versagt, sobald wir uns in der wirklichen Zelle nach dem in zehnfacher molekularer Konzentration vorhandenen Kolloidelektrolyten umsehen, von dem im Gleichgewicht nach Donnan 9·2 Na^+, also zehnmal so viel als von dem angereicherten K^+, in der Zelle enthalten sein müssen. Auch Rona und György, welche für ihre eben besprochenen Diffusionsgleichgewichte die Donnanschen Ergebnisse mitdiskutiert haben, kommen zu dem Schluss, dass für die Auffassung der Gleichgewichtsverschiebungen bei der Durchleitung von Kohlensäure durch das Serum im Sinne der Donnanschen Gleichgewichte die Kolloidkonzentration zu geringfügig ist.

Beweise für den reichlichen Gehalt des Zellinnern an freien Ionen; „innere Leitfähigkeit" der Zellen. Nun lässt sich aber direkt beweisen, dass im Protoplasma offenbar reichlich freie Ionen enthalten sind, dass also vor allem von einer organischen Bindung der Salze in grossem Masstab keinesfalls bei den Zellen die Rede sein kann. Zunächst können schon die vorher (S. 110 und S. 371) zitierten Versuche von Barcroft

[1]) Roaf, Quarterly Journ. of experiment. physiol. **5**, 131 (1912). Siehe hierzu auch Höber, Pflügers Arch. **150**, 15 (1913).

und Camis hierfür herangezogen werden. Durch die Untersuchungen von A. Loewy, Bohr u. a. ist seit langem bekannt, dass die Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes verschiedener Tiere ganz verschieden verlaufen. Wir sahen nun, dass dies nach Barcroft nicht auf Differenzen der Hämoglobine, sondern auf den verschiedenen Salzgehalt der Blutkörperchen bei den verschiedenen Tierarten zurückgeführt werden kann. Eine und dieselbe Hämoglobinlösung liefert nämlich, wie die Fig. 23 (S. 110) zeigte, stark differierende Dissoziationskurven, je nachdem die Lösung in reinem Wasser, in einer *KCl*-Lösung oder in einer Na_2HPO_4-Lösung hergestellt ist, und was uns hier am meisten interessiert: nach Barcroft und Camis gibt z. B. eine Lösung von Hundehämoglobin mit den Salzen der Hundeblutkörperchen versetzt die Sauerstoffdissoziationskurve des Hundebluts, mit den Salzen von Menschenblut versetzt, diejenige des Menschenbluts. Da nun nach den Versuchen von Bugarszky und Liebermann u. a. (S. 174) anzunehmen ist, dass die zu den Hämoglobinlösungen zugesetzten neutralen Salze darin weitaus vorwiegend in freiem Zustand enthalten sind, so ist, glaube ich, aus der Reproduzierbarkeit der natürlichen Dissoziationskurven durch solche Salzzusätze zu schliessen, dass die Salze auch innerhalb der Blutkörperchen in freiem Zustand ihren Einfluss auf die Dissoziation des Hämoglobins ausüben.

Die stärkste Stütze erhält die Anschauung, dass die Salze wesentlich frei im Innern der Zellen vorhanden sind, und nur von einem oberflächlichen Diffusionshindernis am Austritt verhindert werden, aber wohl durch meine Messungen der „inneren Leitfähigkeit“ der Zellen. Will man sich den Inhalt von Zellen für die Untersuchung zugänglich machen, so ist es nicht angängig, sich mit Pressäften als Surrogat für die ganzen Zellen zu begnügen, weil ja jede Zertrümmerung des normalen Gefüges im Protoplasma chemische Veränderungen nach sich zieht (s. Kap. 15, auch S. 49); allenfalls wenn bloss ein schmaler Protoplasmamantel, wie bei manchen Pflanzenzellen, einen grossen Zellsaftraum umschliesst, gelangt man zu definierteren Objekten, da man dann annehmen kann, dass der Pressaft in der Hauptsache unveränderter Inhalt der Safträume ist. Man muss also intakte Zellen verwenden; aber deren Leitfähigkeit als Mass der Ionisation der Salze in ihrem Innern mit der gewöhnlichen Kohlrauschschen Methode (S. 91) zu messen, ist ja wiederum ausgeschlossen; denn wir sahen (S. 372), dass sich die intakten Zellen gegen den elektrischen Strom einigermassen wie Nichtleiter verhalten, und das können sie, auch wenn ihr Inhalt vorzüglich leitet, falls nur die oberflächliche Plasmahaut als Isolator fungiert. Dennoch

ist es möglich, die Leitfähigkeit im Innern von Zellen zu messen, ohne sie zu verletzen, wie man auch die Leitfähigkeit der Flüssigkeit in einer gläsernen Flasche messen kann, ohne sie zu öffnen. Ich habe zwei Verfahren ausprobiert:

Die Kapazitätsmethode. Dem ersten Verfahren[1]) liegt folgendes Prinzip zugrunde: Die Kapazität eines Kondensators vergrössert sich, wenn man in das Dielektrikum zwischen die Kondensatorplatten eine leitende Schicht einschiebt, und die Kapazitätssteigerung ist ceteris paribus umso grösser, je grösser das spezifische Leitvermögen der Schicht ist. Hat man also etwa ein Gefäss, mit Wasser gefüllt, darin zwei einander gegenüberstehende Metallplatten, so repräsentiert dies eine gewisse, messbare Kapazität. Taucht man nun ins Wasser zwischen den Platten ein dünnwandiges Glasrohr, etwa nach Art eines Reagensglases, welches sukzessive mit verschieden konzentrierten Salzlösungen gefüllt wird, so findet man, dass jedes Mal die Kapazität umso grösser ist, je höher die spezifische Leitfähigkeit im Rohrinnern; die Kapazitätsänderung ist also ein Mass der Änderung der „inneren Leitfähigkeit." Füllt man nun das Rohr statt mit einer der Lösungen mit Zellen, so kann man durch Vergleich der jetzt gefundenen Kapazität mit den vorher erhaltenen Werten finden, welcher Salzkonzentration die innere Leitfähigkeit der Zellen entspricht.

Die Ausführung gestaltet sich im engsten Anschluss an die Kapazitätsmessungen von Nernst[2]) so, dass eine Art Wheatstonesche Brückenkombination in Anwendung kommt (siehe Fig. 49): J ist ein Induktorium, F eine Funkenstrecke; diese betreiben einen aus der Selbstinduktion s_1 und der Kapazität C bestehenden Schwingungskreis; s_1 induziert die elektrischen Schwingungen auf die unterteilte Spule s_2, und die Schwingungen verteilen sich dann auf die Brückenzweige A und B, von denen jeder ausser einem Teil der Spule eine Kapazität (c_1 und c_2) enthält. c_2 ist das beschriebene Gefäss mit seinen Elektrodenplatten und dem zwischen diese geschobenen Rohr, c_1 ist ein Wasserkondensator, dessen Kapazität dadurch variiert werden kann, dass man die

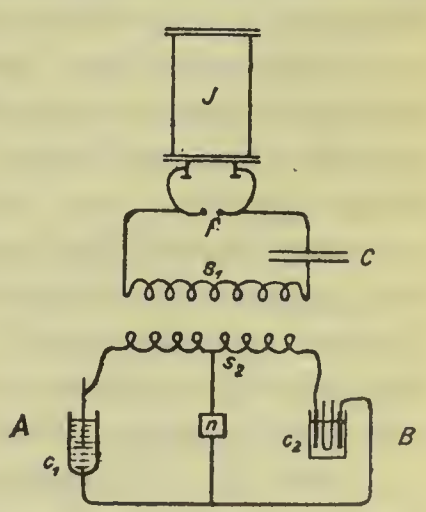


Fig. 49.

[1]) Höber, Pflügers Arch. **133**, 237 (1910).

[2]) Nernst, Wiedemanns Ann. **60**, 600 (1897), auch Zeitschr. f. physik. Chem. **14**, 622 (1894). Ferner: Nernst und Lerch, Ann. d. Phys. [4] **15**, 836 (1904).

obere bewegliche Elektrode gegen die untere annähert oder sie von ihr entfernt. Durch solche Verschiebungen kann man die Schwingungswiderstände in A und B so abgleichen, dass durch die Brücke, in welcher ein Nullinstrument n liegt, keine Schwingungen gehen. Jeder Elektrodenabstand in der Kapazität c_1, bei welcher das Nullinstrument in Ruhe ist, repräsentiert dann einen bestimmten Kapazitätswert für c_2. Auf Einzelheiten der Methodik kann hier nicht eingegangen werden.

Dieses Verfahren habe ich bisher allein zur Messung der inneren Leitfähigkeit von Blutkörperchen verwendet. Die Blutkörperchen wurden zum Zweck der Messung aus defibriniertem Blut in einer Zentrifuge ausgeschleudert, dann der Körperchenbrei nochmals mit 7-prozentiger Rohrzuckerlösung durchzentrifugiert und schliesslich möglichst frei von Lösung in das Rohr des Gefässes c_2 gefüllt.

Man könnte nun meinen, dass man in ihrem Einfluss auf die Kapazität nicht direkt eine gewöhnliche elektrolytische Lösung mit einem Elektrolyten vergleichen kann, welcher durch zahllose dünnste dielektrische Membranen, repräsentiert in den Oberflächenhäuten der einzelnen Blutkörperchen, aufgeteilt ist, dass also damit dem Verfahren ein prinzipieller Fehler anhaftet. Tatsächlich liegt hierin keine Schwierigkeit; denn wenn man zu dem Blutkörperchenbrei, dessen innere Leitfähigkeit man gemessen hat, ein wenig Saponin zufügt, so tritt nun Hämolyse ein, aber die innere Leitfähigkeit ändert sich nicht. Wohl aber ändert sich dabei, wie man leicht nachweisen kann, die Kohlrauschsche Leitfähigkeit, sie steigt in kurzer Zeit um das Vielfache. Dies ist aber wichtig, extra zu konstatieren; denn nach Untersuchungen von Gürber[1]) erleiden die Blutkörperchen beim Waschen mit Rohrzuckerlösung Elektrolytverluste. Auch in meinen Versuchen wird dies bis zu einem gewissen Grade geschehen sein; sicherlich aber besteht noch ein guter Teil der normalen Elektrolytimpermeabilität, welche einerseits den freien Eintritt von Ionen in die Körperchen und andererseits deren Austritt aus dem Inneren verhindert; denn sonst könnte nicht unter dem Einfluss des Saponins die Kohlrauschsche Leitfähigkeit des Blutkörperchenbreies von einem geringen Wert zu einem ziemlich hohen ansteigen.

Was die Messergebnisse mit dieser Methode anlangt, so sind sie insofern nicht ganz befriedigend, als der Grad der Genauigkeit der Analyse kein grosser ist. Aus methodischen Gründen, die hier nicht zu erörtern sind, kann man vorläufig nicht mehr sagen, als dass nach den Kapazitätsmessungen die innere Leitfähigkeit mehr der-

[1]) Gürber, Habilitationsschrift Würzburg 1904. Siehe ferner: Calugareanu u. Henri, Compt. rend. Soc. Biol. 54, 210 u. 356 (1902).

jenigen einer 0·1-norm. *KCl*-Lösung gleichkommt, als der einer 0·01-norm. Lösung. Auf alle Fälle ist danach die innere Leitfähigkeit nicht unbeträchtlich.

Es gelingt also bis zu einem gewissen Grade, den Inhalt lebender Zellen zu analysieren.

Die Dämpfungsmethode. Ein zweites Verfahren[1]) zur Messung der inneren Leitfähigkeit, das mehr leistet als das erste, basiert auf folgendem Experiment: *C* (Figur 50) sei ein Kondensator, *L* eine aus wenigen Windungen bestehende Drahtspule, welche auf ein Becherglas gewickelt ist, *K* eine einzelne „Koppelungswindung", durch welche dem aus *C*, *L* und *K* bestehenden sekundären Schwingungskreis induktiv Schwingungen zugeführt werden, welche in dem aus Kapazität, Selbstinduktion und Funkenstrecke gebildeten (nicht gezeichneten) Primärkreis entstehen. Sind nun die einzelnen Bestandteile der Schwingungskreise so dimensioniert, dass die Schwingungen sehr frequent sind (bei der benutzten Anordnung ca. 10^7 pro Sekunde), so werden die Schwingungen merklich gedämpft, wenn das Becherglas in der Selbstinduktion *L* statt mit destilliertem Wasser mit einer Elektrolytlösung gefüllt wird, und dies Mass der Dämpfung ist umso grösser, je grösser die Leitfähigkeit der Lösung. Den Dämpfungsbetrag kann man mit Hilfe irgendeines „Detektors" für Schwingungen, z. B. mit Hilfe eines kleinen Funkendetektors *F* messen, in dem je nach der Schwingungsamplitude Funken leichter oder schwerer übergehen.

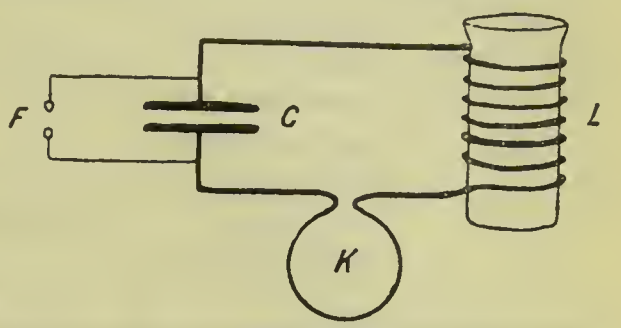


Fig. 50.

Das Becherglas mit Elektrolytlösung repräsentiert nun sozusagen eine grosse Zelle, das Glas bedeutet die isolierende Plasmahaut, der Elektrolyt das Plasma, und das Experiment hat gelehrt, dass an dem dämpfenden Einfluss dieses Elektrolytkerns auch nichts wesentliches geändert wird, wenn der Elektrolyt durch zahllose isolierende Häutchen weiter unterteilt wird. Denn die „innere Leitfähigkeit" von Blutkörperchen wurde nun in folgender Weise gemessen: Das Becherglas wurde sukzessive mit Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration gefüllt und für jede Konzentration die Dämpfung bestimmt; danach wurde das Glas mit in Zuckerlösung gewaschenen Blutkörperchen gefüllt und festgestellt, dass die Dämpfung durch die Blutkörperchen der Dämpfung einer be-

[1]) Höber, Pflügers Archiv **148**, 189 (1912).

stimmten Kochsalzlösung gleichkommt. Die innere Leitfähigkeit konnte dann der Leitfähigkeit dieser *NaCl*-Lösung gleichgesetzt werden. Denn ganz entsprechend, wie bei der vorher beschriebenen Methode zeigte sich, dass, wenn man die zahllosen isolierenden Hüllen der Plasmahäute, welche den elektrolytischen Inhalt der einzelnen Blutkörperchen gegenseitig abschliessen, durch Saponin auflöst, eine Änderung der Dämpfung nicht eintritt, obwohl die nach Kohlrausch gemessene Leitfähigkeit unter diesen Umständen erheblich ansteigt. Ein Beispiel mag das Verhalten illustrieren:

Blutkörperchen vom Rind, in isotonischer Traubenzuckerlösung gewaschen.

$12^h42'$	Kohlrausch-Leitf.		$= 0{\cdot}02\,\%$ *NaCl*	$= 1200$ Ohm
$12^h46'$—$12^h51'$	Innere Leitf.	$= 0{\cdot}4\,\%$ *NaCl*		
$12^h54'$	Kohlrausch-Leitf.		$= 0{\cdot}02\,\%$ *NaCl*	
$12^h55'$	Saponinzusatz			
$12^h57'$	Kohlrausch-Leitf.			$= 210$ Ohm
$12^h59'$—$1^h4'$	Innere Leitf.	$= 0{\cdot}4\,\%$ *NaCl*		
$1^h8'$	Kohlrausch-Leitf.		$= 0{\cdot}2\,\%$ *NaCl*	$= 165$ Ohm

Nach diesen Versuchen ist also die innere Leitfähigkeit der Blutkörperchen vor wie unmittelbar nach der Hämolyse gleich der Leitfähigkeit einer 0·4prozentigen *NaCl*-Lösung, während die Kohlrausch-Leitfähigkeit vor der Hämolyse der einer 0·02prozentigen, nach der Hämolyse der einer 0·2prozentigen *NaCl*-Lösung gleichkommt.

In entsprechender Weise ergab sich aus einer grösseren Zahl von Versuchen an Blutkörperchen eine innere Leitfähigkeit gleich 0·1 bis 0·4 % *NaCl*. Diese nicht unerhebliche Schwankungsbreite der Leitfähigkeitswerte ist der Ausdruck von Mängeln der Methodik, die ganz genaue Messungen noch nicht zuliessen. Aber es ist jedenfalls schon jetzt erwiesen, dass das sehr geringe Leitvermögen eines Breis von Blutkörperchen, welche durch Waschen mit isotonischer Zuckerlösung annähernd von den anhaftenden Serumelektrolyten befreit sind, nicht darauf beruhen kann, dass die Blutkörperchen, an sich gegen Stromlinien nicht isoliert, nur deshalb schlechte Leiter sind, weil sie wenig Ionen enthalten, sondern dass der Blutkörpercheninhalt an sich recht gut leitet, nur gegenüber dem gewöhnlichen niedrigfrequenten Wechselstrom von dieser Leitfähigkeit nichts äussert, weil eben ein isolierender Abschluss nach aussen vorhanden ist. Wir werden später sehen (Kap. 12), dass der Widerstand der Blutkörperchenhülle als Übergangswiderstand durch Grenzpolarisation aufzufassen ist, und dass deshalb auch die gewöhnliche Form der Leitfähigkeitsmessung an einem Brei mit Zuckerlösung gewaschener Blutkörper-

chen eine relativ grosse Leitfähigkeit zeigen muss, wenn man nur anstatt des gewöhnlichen einen hochfrequenten Wechselstrom benutzt; dass das in der Tat der Fall ist, habe ich ebenfalls schon gezeigt[1]).

Vergleicht man die für die innere Leitfähigkeit der Blutkörperchen gefundenen Werte von 0·1—0·4 % *NaCl* mit dem Ergebnis der Aschenanalysen von Blutkörperchen, so zeigt sich, dass, so weit solche Aschenanalysen überhaupt ein Urteil zulassen, diese eine innere Leitfähigkeit von vielleicht 0·45—0·65 % *NaCl* erwarten liessen. Die obere Grenze der für die innere Leitfähigkeit gefundenen Werte kommt also beinahe an die zu erwartende Leitfähigkeit heran. Diese Schlussfolgerungen sind aber zunächst noch etwas unsicher. Als sichergestellt kann nur gelten, dass die Blutkörperchen eine recht erhebliche innere Leitfähigkeit besitzen, auch wenn die „äussere" Leitfähigkeit minimal ist, dass also freie Ionen in ihrem Innern enthalten sind, die offenbar durch ein Diffusionshindernis am Austreten aus dem Innern verhindert werden.

Die Permeabilität der Muskeln. Zur Untersuchung der Permeabilität der quergestreiften Muskeln haben bisher nur Skelettmuskeln vom Frosch, insbesondere Sartorien, gedient. Die Permeabilität für organische Verbindungen wurden von Overton[2]) nach der S. 353 beschriebenen Wägemethode untersucht. Die Art der Ergebnisse mag durch einige Beispiele veranschaulicht werden:

1. Ein Sartorius, welcher während eines mehrstündigen Aufenthaltes in einer 0·7 %igen *NaCl*-Lösung sein Gewicht nicht verändert hat, vermindert dieses Gewicht auch keinen Moment, wenn man ihn in eine Lösung von 0·7 % *NaCl* + 5 % Methylalkohol einlegt, obgleich diese Lösung mit ungefähr 5·2 % *NaCl* isotonisch ist. Die Erklärung dafür ist, dass der Alkohol so gut wie momentan in die Muskelfasern eindringt.

2. Derselbe Sartorius, welcher in eine Lösung von 0·5 % *NaCl* + 3 % Methylalkohol eingelegt wird, deren osmotischer Druck ungefähr dem einer 3·6 %igen *NaCl*-Lösung gleichkommt, nimmt an Gewicht ebenso zu, wie ein Muskel in einer reinen 0·5 %igen, also schwach hypotonischen *NaCl*-Lösung und nimmt sein Ausgangsgewicht wieder an, wenn er in eine 0·7 %ige *NaCl*-Lösung versetzt wird.

3. Ein Gastrocnemius, welcher in eine Lösung von 0·35 % *NaCl* + 3 % Äthylenglykol, die mit 2 % *NaCl* isotonisch ist, eingelegt wird, nimmt zuerst einige Zeit an Gewicht ab, um dann nicht nur sein Aus-

[1]) Höber, Pflügers Archiv **150**, 15 (1913).

[2]) Overton, Pflügers Archiv **92**, 115 (1902).

gangsgewicht wieder zu erreichen, sondern darüber hinaus noch zuzunehmen. Die Erklärung ist, analog der früheren Deutung gewisser plasmolytischer Versuche (S. 351) folgende: Glykol kann nicht sehr rasch die Plasmahaut passieren, daher wirkt die Lösung zunächst wasserentziehend, wie wenn die Plasmahaut für ihre gelösten Bestandteile impermeabel wäre; schliesslich dringt das Glykol aber doch ein, und die Lösung übt mehr und mehr den Effekt einer reinen 0·35%igen *NaCl*-Lösung aus.

4. In einer Lösung von 0·25 % *NaCl* + 3% Traubenzucker verliert ein Sartorius an Gewicht, weil sie mit einer 0·77 %igen, also schwach hypertonischen *NaCl*-Lösung isotonisch ist. Traubenzucker dringt also nicht in die Muskelfasern ein.

Durch eine ausserordentlich grosse Zahl von Bestimmungen dieser Art kam Overton zu dem Schluss, dass die Durchlässigkeit der lebenden Muskelfasern für die organischen Verbindungen nicht wesentlich von derjenigen der Pflanzenzellen abweicht. Den schon auf S. 359 vorangestellten Permeabilitätsregeln entsprechend konstatierte also Overton u. a., dass auch bei den Muskeln rasch eindringen: die einwertigen Alkohole, Halogenkohlenwasserstoffe, Äther, Ester, Urethane, Aldehyde Ketone, Nitrile, langsamer Glykole und Säureamide, noch langsamer der dreiwertige Alkohol Glyzerin; ihm folgen Harnstoff und Thioharnstoff, sodann Erythrit, während endlich Pentite, Hexite, Hexosen, Disaccharide, Aminosäuren u. a. nicht merklich permeieren.

Beiläufig sei erwähnt, dass gelegentlich seiner Studien über das Ödem M. H. Fischer[1]) für die Gewichtsänderungen lebender Muskeln in den Lösungen der organischen Stoffe eine ganz andere Erklärung als Overton versucht hat, welche die Annahme einer mit bestimmten Eigenschaften ausgestatteten und dadurch für die Permeabilität massgebenden Plasmahaut vollkommen entbehrlich machen soll. Nach M. H. Fischer ist nämlich der Wassergehalt einer Zelle nicht das Resultat einer bestimmten osmotischen Gleichgewichtseinstellung zwischen zwei durch eine beschränkt permeable Membran getrennte Lösungen, sondern ist Ausdruck der jeweiligen Quellbarkeit ihres Protoplasmas. Er führt dafür u. a. an, dass nach Overton in den Lösungen vieler organischer Nichtelektrolyte die Muskeln stark an Volumen zunehmen, und erklärt dies folgendermassen: jeder ausgeschnittene Muskel produziert Säure, Säure verursacht Aufquellung der hydrophilen Kolloide (S. 332 und 334), diese kann durch Salze gehemmt werden (S. 337), eine physiologische Kochsalzlösung ist z. B. eine solche, deren Salzkonzentration gerade gross genug ist, die Säureaufquellung eines ausgeschnittenen Muskels zu hemmen. Nun können im Gegensatz zu den Salzen die Nichtelektrolyte die Säurequellung nicht hindern (S. 337), also ist es vollständig begreiflich, dass die Muskeln nach Overton in den Lösungen der organischen Stoffe

[1]) M. H. Fischer, Das Ödem. Dresden 1910; besonders S. 164ff. Weitere hierher gehörende Literatur s. S. 338.

quellen. Diese Anschauung ist völlig verkehrt[1]), denn wie wir soeben sahen, trifft es gar nicht zu, dass die Muskeln in den Lösungen aller organischen Stoffe schwellen. Eine isotonische Zuckerlösung konserviert z. B. das normale Muskelvolumen vollkommen, und doch hemmen die Zucker die Säurequellung gerade so wenig, wie etwa Methylalkohol, in dessen Lösung der Muskel anschwillt.

Auch die Permeabilität für die anorganischen Salze wurde von Overton[2]) vor allem mit der Wägemethode bestimmt; da jedoch die Gewichtsänderungen in vielen Salzlösungen irreversibel sind, so ist es nicht leicht, in jedem Fall ein Urteil zu gewinnen. In einer 0·7-prozentigen Kochsalzlösung behalten Froschmuskeln viele Stunden lang ihr Ausgangsgewicht, schwellen bereits merklich bei Herabsetzung der Konzentration auf 0·6% und entschwellen in 0·9%. Durch Spontanzuckungen, die sich in den reinen, namentlich konzentrierteren *NaCl*-Lösungen gewöhnlich einstellen (siehe S. 540), ändert sich aber oft bald der Zustand der Muskeln, indem eben irreversible Schwellungen einsetzen, welche auf Durchlässigwerden der Oberflächen bezogen werden können. Auch in den mit 0·7% *NaCl* isotonischen Lösungen gewisser Kalisalze halten die Muskeln ihr Volumen bis zu 50 Stunden völlig konstant. Dabei werden die Muskeln in diesen Lösungen sehr rasch total gelähmt, was übrigens auch in den isotonischen Lösungen der indifferenten Nichtleiter, wie z. B. der Zucker, geschieht (siehe S. 496). Aber sie gewinnen rasch ihre Kontraktilität vollkommen zurück, wenn sie in die physiologische Kochsalzlösung rückübertragen werden. Die Gewichtskonstanz wäre nun ganz unerklärlich, wenn die Plasmahaut für die verschiedenen Kalisalze durchlässig wäre; das Gewicht müsste, wenn das auch nur in schwachem Masse der Fall wäre, stetig zunehmen. Ferner wäre es unerklärlich, dass kurze Zeit nach Rückübertragung in die *NaCl*-Lösung der Muskel wieder funktionsfähig ist, wenn die Lähmung durch ein allmähliches Eindringen der Salze ins Innere zustandegekommen wäre. Wir kommen deshalb hier bereits zu dem Schluss, dass die Lähmung Folge einer Oberflächenwirkung sein muss; wie das zu denken ist, soll später erörtert werden (siehe Kap. 10). Die Kalisalze, die nach Overton in dieser Art wirken, sind Phosphat, Tartrat, Sulfat, Äthylsulfat und Acetat. Dagegen erhält sich in den isotonischen Lösungen von Chlorid, Bromid, Nitrat und Jodid das Muskelgewicht nach Overton nur kurze Zeit konstant, dann wächst es, aber wächst irreversibel. Diese Angabe von Overton, soweit sie sich auf das Kalium-

[1]) Höber, Biologisches Zentralblatt **31**, 575 (1911).
[2]) Overton, Pflügers Arch. **105**, 176 (1904).

chlorid bezieht, wurde neuerdings von Siebeck[1]) bestritten; nach ihm soll die Gewichtszunahme in einer reinen isotonischen *KCl*-Lösung, solange sie 20% nicht übersteigt und wenn man Temperaturen von 0 bis 4° einhält, völlig reversibel sein, woraus Siebeck schliesst, dass die Muskeln für *KCl* im Gegensatz zu anderen Salzen permeabel sind[2]). Leider ist von Siebeck nur die Wirkung der reinen isotonischen Lösung, nicht auch die Wirkung von Zusätzen von *KCl* zu isotonischen *NaCl*- oder Zuckerlösungen untersucht worden, nach Art der auf S. 385 zitierten Versuche von Overton zum Studium der Permeabilität für Nichtleiter; daher ist noch nicht zu beurteilen, ob die Wirkung des *KCl* auf das Volumen völlig mit der Wirkung der auch sonst permeierenden Stoffe, wie etwa der Alkohole, übereinstimmt. Man könnte nämlich daran denken, dass die Wasseraufnahme der Muskeln in isotonischer *KCl*-Lösung auf Quellung irgendwelcher quellbarer Strukturen der Muskeln beruhen könnte, welche leicht Schädigungen verursachen; jedenfalls ist es auffallend, dass der physiologischen Zweiteilung der *K*-Salze nach ihren Anionen in die eine Gruppe HPO_4, SO_4, Tartrat, Acetat und in die andere Gruppe *Cl*, *Br*, NO_3, *J* (siehe auch S. 499) die Zweiteilung der Anionen bezüglich ihres Einflusses auf die Quellung ganz entspricht, wie wir S. 317 gesehen haben. — Ähnlich wie die Kalisalze, verhalten sich nach Overton auch die Salze von Rubidium, Cäsium und Ammonium. In der isotonischen Lösung des physiologisch so wichtigen Kalziumchlorids schrumpft der Muskel nach kurzer Zeit irreversibel, in einem Gemisch von 0·5% *NaCl* + 0·2% $CaCl_2$ behält er dagegen längere Zeit normales Gewicht, normales Aussehen und normale Erregbarkeit, so dass Overton für niedere Konzentrationen Impermeabilität gegen $CaCl_2$ annimmt.

Recht stark zugunsten der Annahme, dass die Plasmahaut der Muskeln für die normalen Elektrolyte undurchlässig ist, sprechen die chemischen Analysen. Nach Katz[3]) enthalten 1000 g Froschmuskel 3·0797 g *K*, 0·5523 g *Na*, 0·1566 g *Ca* und 0·2353 g *Mg*. Unter den Metallen überwiegt also bei weitem das Kali; dagegen herrscht im Serum bekanntlich das Natrium vor. Ähnlich liegen die Verhältnisse für Phosphor und Chlor. Wir wollen nun zunächst annehmen, der grössere Teil des *K* sei organisch als Kaliumeiweiss gebunden, und

---

[1]) Siebeck, Münchn. mediz. Wochenschr. 1912, Nr. 14; Pflügers Arch. **150**, 316 (1913).

[2]) Dieselbe Angabe macht beiläufig auch E. Meigs, Journ. of experiment. Zoology **13**, 520 (1912).

[3]) J. Katz, Pflügers Archiv **63**, 1 (1896).

davon, nicht von Impermeabilität für die anorganischen Salze, rühre die Anreicherung des Kali im Muskel her, obwohl wir, wie schon früher (S. 378) gesagt wurde, keine Anhaltspunkte dafür haben, dass das Eiweiss oder sonst eine organische Verbindung des Muskels eine grössere Affinität zum Kali als zum Natrium besitzt. Aber auch unter dieser Voraussetzung lassen sich die folgenden wichtigen Beobachtungen von Urano[1]) und Fahr[2]) über die Verteilung und Fixierung der Salze im Muskel nicht erklären: Urano fand, dass, wenn man Frosch-Sartorien einige Stunden lang mit isotonischer Rohrzuckerlösung auslaugt, die Muskeln relativ weit mehr *Na* abgeben, als *K*; so enthält der Presssaft der ausgelaugten Muskeln nur den 50. bis 70. Teil an *Na*, dagegen noch ungefähr die Hälfte an *K* und Phosphor im Vergleich mit dem Pressaft der frischen Muskeln. Das Natrium ist also offenbar freier beweglich als das Kalium, und schon Urano zog den Schluss, dass das *Na* vielleicht überhaupt nur der Gewebsflüssigkeit zwischen den Muskelfasern, gar nicht der kontraktilen Substanz selber angehöre. Fahr, welcher seine Sartorien mit besonderer Sorgfalt behandelte, fand sodann durch Aschenanalysen, dass seine Muskeln sogar nur 6 % des gesamten, ursprünglich vorhandenen Kaliums, dagegen 90 % des Natriums durch eine sechsstündige Auslaugung mit Zuckerlösung eingebüsst hatten. Vom Standpunkt der bisherigen Erfahrungen über die Fixierbarkeit des Kaliums durch Eiweiss ist dies ganz unverständlich; denn die Alkalialbuminate sind hydrolysierbar, das Kali müsste also durch eine kalifreie neutrale Lösung, wie eine isotonische Rohrzuckerlösung, auszuwaschen sein. Und wollte man die Versuche von Urano und Fahr so erklären, dass man annimmt, dass die Plasmahaut durchlässig für Natrium-, undurchlässig für Kalisalze ist, so würden die frischen Muskeln im Verhältnis zum Natriumgehalt des Serums zu wenig Natrium enthalten, während bei Berücksichtigung der Tatsache, dass die Froschsartorien nur zu etwa $^4/_5$ aus Muskelmasse, zu $^1/_5$ aus Zwischengewebe und Lymphräumen bestehen, der geringe *Na*-Gehalt ganz verständlich ist, sobald man das Natrium als alleinige Komponente der Lymphe, die Muskelfasern dagegen wegen Impermeabilität für Natrium als natriumfrei ansieht. Gegen die Permeabilität für *NaCl* sprachen ja auch schon entschieden die vorher zitierten Gewichtsbestimmungen von Overton nach Aufenthalt der Muskeln in verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen.

[1]) Urano, Zeitschr. f. Biolog. N. F. **32**, 212 (1908); **33**, 483 (1908) (unter Leitung von v. Frey).

[2]) Fahr, ebenda **34**, 72 (1908) (unter Leitung von v. Frey).

Auch die innere Leitfähigkeit der Muskeln ist neuerdings gemessen worden[1]). Zu dem Zweck wurde die vorher beschriebene Dämpfungsmethode so modifiziert, dass die Messung mit relativ kleinen Quantitäten Muskulatur (7·5—18 ccm) durchgeführt werden konnte. Die Muskeln wurden zur Entfernung der Serumelektrolyte, entsprechend den Erfahrungen von Urano und Fahr, 5—6 Stunden lang mit Rohrzuckerlösung ausgelaugt. Der gemessene Wert wurde dann unter der Voraussetzung, dass nur $^3/_4$ bis $^4/_5$ des Muskelvolumens kontraktile Muskelmasse ist, und unter Berücksichtigung des mit Zuckerlösung erfüllten „toten Raums" zwischen den einzelnen Muskeln, mit denen der Dämpfungstrog vollgestopft war, korrigiert. So ergab sich bei einer Kohlrausch-Leitfähigkeit gleich ca. 0·02—0·04 % *NaCl* eine innere Leitfähigkeit gleich 0·1—0·2 % *NaCl*, während nach den Aschenanalysen eine Leitfähigkeit von etwa 0·58—0·64 % zu erwarten gewesen wäre. Die Messungen sind nun freilich noch mit manchen Fehlerquellen behaftet; immerhin wird man vorläufig den Schluss ziehen können, dass in den Muskeln neben einem freien Anteil doch wohl auch ein grösserer Teil der Salze organisch gebunden sein dürfte. Aber auch wenn das der Fall ist, kann man ohne die Annahme einer für die Salze undurchlässigen Plasmahaut nicht auskommen. Denn da wir, wie mehrfach gesagt, bis jetzt keine anderen organischen Alkaliverbindungen kennen, als die Alkalialbuminate, so bleibt wegen deren Hydrolysierbarkeit und wegen der in keinerlei spezifischen Affinität des Eiweisses begründeten Bevorzugung des Kali durch die Muskeln ohne diese Annahme die Salzverteilung nach wie vor unbegreiflich.

Vollkommen abweichend von den quergestreiften Muskeln verhalten sich nach Meigs[2]) die glatten Muskeln. Zum Studium ihrer osmotischen Eigenschaften verwendete dieser den aufgeschnittenen Magen vom Frosch, dessen Muskulatur er durch Abziehen der Schleimhaut freilegte; etwa 85 Volumprozent des Präparates bestehen dann aus den Muskelfasern. Legt man nun solche Magenstücke in verschiedene Lösungen, so zeigt sich, dass es für die Einstellung eines Wassergleichgewichts auf das osmotische Gefälle zwischen Objekt und Medium hier fast gar nicht ankommt. So steigt in Ringerlösung das Gewicht fast gerade so, wie in halbkonzentrierter Ringerlösung, in einer mit dem Blut isotonischen Kochsalzlösung nimmt das Gewicht anfänglich stark zu, noch viel mehr in entsprechender Rohrzucker-, Traubenzucker- oder Alaninlösung, in Kaliumchlorid nimmt es ab. Der Gewichtszunahme geht im

[1]) Höber, Pflügers Archiv **150**, 15 (1913).

[2]) Eduard B. Meigs, Journ. of experim. Zoology **13**, 497 (1912).

allgemeinen eine Verlängerung, der Gewichtsabnahme eine Verkürzung parallel. Auch normalerweise soll nach Meigs bei glatten Muskeln der Verkürzungsprozess in Wasserabgabe und der Expansionsprozess in Wasseraufnahme bestehen, und als physikochemische Grundlage dafür wird Entquellung und Quellung der Kolloide der glatten Muskelfasern angenommen; entquellendes Agens der physiologischen Verkürzung soll Milchsäure sein (siehe hierzu Kap. 15). Hierfür wird u. a. von Meigs angeführt, dass die Gewichtsänderungen, welche das Muskelpräparat in den verschiedenen Lösungen erleidet, ungefähr den Gewichtsänderungen bei Froschsehnen unter den gleichen Bedingungen parallel gehen. Dieser ganzen Anschauung über den Kontraktionsvorgang bei den glatten Muskeln entspricht auch, dass keinerlei Anhaltspunkte für das Bestehen irgendwelcher Diffusionshindernisse in Gestalt von beschränkt permeablen Plasmahäuten aus chemischen Analysen herzuleiten sind. Meigs fand z. B., dass die glatten Muskeln in Rohrzuckerlösung mehr *Na* abgeben, als aus den 15 Volumprozent Bindegewebsspalten, die in seinem Präparat enthalten waren, unter der Voraussetzung, dass Gewebswasser und Serum gleich viel *Na* enthalten, abgegeben werden könnten, so dass er zu dem Schluss kommt, dass das von vornherein in den Muskelfasern enthaltene *Na* einfach herausdiffundiere; er fand ferner, dass nach Aufenthalt in isotonischer Rohrzuckerlösung der Gehalt an Trockensubstanz so zunimmt, dass Rohrzucker in den Muskel eingetreten sein müsse, u. a. Kurz die glatten Muskeln weichen von den bisher betrachteten Typen von Zellen, wenigstens in den osmotischen Eigenschaften, total ab, sie sind nach Meigs kaum mehr als kolloide Fasern, in denen irgendwie die Bedingungen, auf einen Reiz hin Milchsäure zu produzieren, gewährleistet sind.

Die Permeabilität des Darms und der Nieren. Über die Permeabilität des Darms bzw. des Darmepithels kann man dadurch Aufschluss erhalten, dass man die Geschwindigkeit der Resorption untereinander isotonischer Lösungen vergleicht. Wenn wir nämlich die Darmwand zunächst einmal als eine einfache Diffusionsmembran auffassen, was sie sicherlich nicht ist (siehe Kap. 13), so werden wir zu erwarten haben, dass von gelösten körperfremden Stoffen diejenigen, welche die den Darm auskleidenden Zellen leicht durchdringen, auch leicht aus dem Darminnern in das Blut oder das Gewebswasser übertreten werden, während diejenigen in der gleichen Konzentration vorhandenen Stoffe, für welche die Zellen impermeabel sind, trotz der Gleichheit der Konzentrationsgefälle vom Darminnern ins Blut und Gewebswasser hinein, erheblich langsamer aus dem Darm verschwinden müssen. Wir haben nun früher gesehen, dass von den mehrwertigen

Alkoholen die Hexite in Pflanzenzellen, Blutkörperchen und quergestreifte Muskeln nicht permeieren, der vierwertige Erythrit langsam, das Glyzerin rascher und Äthylalkohol sehr rasch eindringt. Die Resorptionsgeschwindigkeit sollte sich danach, wenn die Verhältnisse beim Darmepithel ähnlich liegen, in derselben Reihenfolge abstufen, was auch tatsächlich der Fall ist. Äthylalkohol wird z. B. weit rascher resorbiert, als Kochsalz aus einer isotonischen Lösung[1]), Glyzerin rascher als Erythrit und Erythrit rascher als Mannit[2]). Jedoch werden bei der Untersuchung vieler Stoffe in blutisotonischer Lösung die Verhältnisse hier dadurch kompliziert, dass die Darmmembran, die eben nicht bloss Diffusionsmembran ist, sondern sich aus aktiven Zellen aufbaut, in ihrer Aktivität durch die gelösten Stoffe gestört wird. Wir werden dies später genauer zu erörtern haben. Jedenfalls existieren bisher keine sicheren Anhaltspunkte dafür, dass sich die Durchlässigkeit der Darmzellen für das Gros der organischen und anorganischen Verbindungen irgendwie deutlich von der der Pflanzenzellen, Blutkörperchen und quergestreiften Muskeln unterscheidet.

Beiläufig kann auch erwähnt werden, dass auch das die Bauchhöhle auskleidende Epithel offenbar den verbreitetsten Typus der Permeabilität aufweist. Aus Versuchen von M. H. Fischer[3]) entnehme ich, dass vom Peritoneum des Meerschweinchens aus äquimolekularer Lösung sehr rasch Methyl- und Äthylalkohol resorbiert werden, langsamer Glyzerin und Harnstoff, noch langsamer Trauben- und Rohrzucker.

Die Permeabilität der Nieren ist neuerdings von Siebeck[4]) mit der Wägemethode untersucht worden; ausgeschnittene Froschnieren wurden in Lösungen gelegt und die Gewichtsänderungen verzeichnet. Bedenkt man, dass die Nierenepithelien in ganz anderem Mass als etwa Blutkörperchen und ruhende Muskeln Orte eines kontinuierlichen Stoffaustausches sind, auf Grund einer Tätigkeit, deren Resultat, wie lange bekannt ist und wie wir später auch noch erörtern werden (Kap. 13), das Gegenteil osmotischer Ausgleichsvorgänge ist, so wird man von vornherein nicht die Erwartung hegen können, hier auf einfache osmotische Wasserverschiebungen zu stossen. Und so sind denn auch die Ergebnisse von Siebeck grösstenteils kompliziert und nur schwer zu deuten. Er fand, dass die ausgeschnittene Niere ausser in Ringerlösung auch in den isotonischen Lösungen von *NaCl*, *LiCl*, *NaBr*, *LiBr*, Rohrzucker ihr Gewicht längere Zeit bewahren, dass es in $NaNO_3$ und Na_2HPO_4

[1]) Höber, Pflügers Archiv **74**, 246 (1899).
[2]) Katzenellenbogen (unter Höber), ebenda **114**, 522 (1906).
[3]) M. H. Fischer, The Lancet-Clinic 1912.
[4]) Siebeck, Pflügers Arch. **148**, 443 (1912).

anfangs sinkt, dann steigt, ungefähr ebenso in KNO_3 und K_2HPO_4, dass es in Na_2SO_4 und K_2SO_4 etwas sinkt und dann konstant wird, und dass es in *KBr* von vornherein langsam steigt u. a. Nur ein Ergebnis wird von Siebeck als ganz eklatant hingestellt, und das ist die starke und reversible Gewichtszunahme in isotonischer *KCl*-Lösung. Diese Schwellung beträgt nach 12 Stunden etwa 100% und geht dann nach Übertragung in Ringerlösung noch wieder ganz zurück. Dass die Niere unter dieser Behandlung aber nicht wesentlich gelitten hat, erschliesst Siebeck ausser aus der Reversion der Gewichtsänderung daraus, dass die Niere nunmehr bei Übertragen in eine hypotonische Lösung noch gerade so mit erneuter Schwellung reagiert, wie eine frische Niere, dass der Sauerstoffverbrauch, der in der *KCl*-Lösung um 20—30% gesunken war, in Ringerlösung zur Norm zurückkehrt, und dass Nieren, die gefroren und dann aufgetaut und so sicher getötet wurden, in der *KCl*-Lösung wie in einer hypotonischen Lösung gleich wenig schwollen. Da ferner Siebeck durch Analyse feststellte, dass ausser dem Wassergehalt auch der Kaligehalt der in der *KCl*-Lösung liegenden Niere in einem Masse zunimmt, als würde die isotonische *KCl*-Lösung von der Niere absorbiert, so kommt er zu einem ähnlichen Schluss, wie er ihn aus seinen früher (S. 388) zitierten Versuchen am Muskel gezogen hatte, nämlich dass die lebenden Nierenzellen für Kaliumchlorid eine besondere Durchlässigkeit aufweisen.

Permeabilität der Zellen einiger Wassertiere für Säuren und Basen. Die Versuche, die hier besprochen werden sollen, bilden das Gegenstück zu einigen früher erörterten Versuchen an Wasserpflanzen (s. S. 365). Wie dort, so hat man auch bei tierischen Objekten das Neutralrot als Indikator verwendet, um den Eintritt von Basen oder Säuren ins Innere der lebenden gefärbten Zellen zu erkennen. So hat Bethe[1]) angegeben, dass, wenn man Neutralrot zu Meerwasser hinzusetzt, Medusen, die darin herumschwimmen, sich mit dem Farbstoff beladen, und dabei eine orangerote Farbe annehmen. Fügt man nun zum Wasser so viel Salzsäure, dass es durch das Neutralrot kirschrot gefärbt erscheint, so ändert sich in dem Farbenton der Medusen stundenlang nichts; ja es kann sogar Säurelähmung eintreten, und doch bleibt die Orangefärbung noch längere Zeit bestehen. Erst im Tod schlägt die Farbe der Tiere in Rot um. In ganz analoger Weise kann man durch Zusatz von Natronlauge das neutralrotgefärbte Wasser gelb machen, und kann dann konstatieren, dass die Medusen trotzdem orangefarben bleiben, auch wenn sie schon durch die Lauge gelähmt am Boden liegen. Bethe

[1]) Bethe, Pflügers Archiv **127**, 219 (1909).

schliesst mit Recht aus diesen Beobachtungen, dass die Zellen der Medusen für Salzsäure und für Natronlauge undurchlässig sind.

O. Warburg[1]) hat diese Versuche auch auf das Ammoniak ausgedehnt, um eine ganz andere Frage zu entscheiden. Er hatte nämlich gefunden, was schon früher (S. 196) erwähnt wurde, dass bei den befruchteten Eiern gewisser Seeigel der Sauerstoffverbrauch enorm steigt, wenn zum Meerwasser etwas Lauge hinzugefügt wird. Um nun zu entscheiden, wo der Angriffspunkt der Lauge gelegen ist, benutzte er, ähnlich wie Bethe, mit Neutralrot gefärbte Eier, und es zeigte sich, dass der Laugenzusatz die rote Eifarbe nicht verändert, woraus der Schluss zu ziehen wäre, dass die Lauge selbst gar nicht einzudringen braucht, um die Atmung so mächtig zu beeinflussen. Um dieser im ersten Moment frappierenden Konsequenz eine grössere Wahrscheinlichkeit zu verleihen, war es sicherer zu stellen, dass die Farbe wirklich nur deshalb ungeändert bleibt, weil die Lauge nicht eindringt. Zu dem Zweck setzte Warburg zum Meerwasser statt der Natronlauge etwas Ammoniak zu, und zwar nur so wenig, dass der OH^--Gehalt des Wassers und auch die Oxydation im Ei viel weniger gesteigert wurden, als durch den Laugenzusatz, und doch schlug innerhalb 1 Minute die Farbe der Eier von rot in gelb um.

E. Newton Harvey[2]) hat dann diese Versuche noch weiter ausgedehnt und, wie bei seinen Experimenten an Pflanzenzellen (S. 365), eine grössere Zahl von Basen in den Kreis der Untersuchungen gezogen. Als tierische Objekte wählte er Paramaecien sowie Eier von Toxopneustes und Hipponoe. Er fand z. B. für die Paramaecien in $^1/_{2560}$-norm. Lösung:

	noch rot nach:	entfärbt nach:
$NaOH$	6 St.	—
KOH	6 „	—
$Ba(OH)_2$	24 „	—
$Ca(OH)_2$	6 „	—
$NH_3(CH_3)OH$	—	12 Min.
$NH(CH_3)_3OH$	—	12 „
$NH_3(C_2H_5)OH$	—	10 „
$NH_3(C_3H_7)OH$	—	8 „

Die schwachen Basen dringen danach viel rascher ein als die starken, ja die starken dringen sogar, wie Harvey, ebenso wie Bethe,

[1]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **66**, 305 (1910); Biochem. Zeitschrift **29**, 414 (1910).

[2]) E. Newton Harvey, Journ. of experiment. Zool. **10**, 507 (1911). Siehe hierzu auch Kap. 10.

aus seinen Versuchen folgert, nur ein, indem sie die Zelloberfläche destruieren und damit den Tod der Zelle einleiten. Denn z. B. in Natronlauge werden die Paramaecien erst gelb, nachdem jede Bewegung aufgehört hat und der Leib geschwollen ist.

Wir erhalten also hinsichtlich der Permeabilität für Basen das gleiche Ergebnis bei ganz verschiedenen tierischen Objekten, so dass der Schluss, dass es sich um eine Allgemeinerscheinung handelt, wahrscheinlich das richtige trifft.

Zusammenfassung. Werfen wir nunmehr den Blick zurück auf die Gesamtheit der bis hierher angeführten Erfahrungen über die Permeabilität, so sind die verwandten Züge in der Permeabilität aller Zellen unverkennbar und rechtfertigen nachträglich die Voranstellung sogenannter Permeabilitätsregeln, wie sie zum ersten Mal von Overton aufgestellt worden sind (S. 359). Denn in der Tat, durchmustern wir erstlich einmal die zahlreichen Angaben über die Durchlässigkeit der Zellen oder Gewebe für die Verbindungen der organischen Chemie, so gilt für Pflanzenzellen wie für Blutkörperchen, für quergestreifte Muskeln wie wohl auch für die Epithelien des Darms und des Peritoneums, dass überall deutliche Zeichen der exquisiten Durchlässigkeit für die einwertigen Alkohole, Halogenkohlenwasserstoffe, Ester, der geringeren Permeabilität für Harnstoff und Glyzerin, der noch geringeren für Hexite, Aminosäuren u. a. vorhanden sind, so wie die Regeln von Overton es aussagen. Freilich gibt es auch einige Tatsachen, welche sich diesen Regeln nicht ganz einfügen, und insofern spezielle Eigentümlichkeiten einzelner Zellgattungen offenbaren. So erinnere ich an die Erfahrungen von Kozawa (S. 368), nach denen die Blutkörperchen von Mensch und Hund von der Norm der Säugetierblutkörperchen abweichen, da sie eine im Verhältnis zu diesen recht grosse Permeabilität für ganz bestimmte Zucker besitzen, während sie sich gegenüber zahlreichen anderen Stoffen „normal“ verhalten. Ich erinnere ferner daran, dass die Blutkörperchen allgemein im Vergleich zu den anderen Zellen relativ leicht durchlässig für den Harnstoff sind (S. 367). Betrachten wir zweitens die bisherigen, freilich noch nicht sehr reichhaltigen Erfahrungen über die Permeabilität der Zellen für Säuren und Basen, so finden wir wiederum in Übereinstimmung mit Overtons Zusammenfassungen, dass im allgemeinen die schwach dissoziierten organischen Basen leicht eindringen, während die anorganischen Basen nicht oder höchstens schwer in die intakten Zellen hineingehen (S. 365 und 393). Auch die anorganischen Säuren permeieren zweifellos in manche tierische Zellen nur schwer. Dagegen verhalten sich Pflanzenzellen ab-

weichend, da sie nach den bisherigen Angaben auch für die anorganischen Säuren gut durchgängig sind (S. 364). Endlich, glaube ich, muss man auch aus den Versuchen mit den anorganischen Salzen das allerdings öfter bezweifelte Fazit ziehen, dass die Permeabilität für die Salze im grossen und ganzen gering oder gleich Null ist. Das folgt nach meiner Meinung für die Pflanzenzellen besonders auch aus den Versuchen von Osterhout (S. 360), obwohl ihr Autor gerade den entgegengesetzten Schluss zieht, und das lehren meiner Meinung nach auch die vielfältigen Versuche an den Blutkörperchen und quergestreiften Muskeln. Ausgesprochene Inkongruenzen mit der Regel der Impermeabilität oder Dyspermeabilität der Salze scheinen mir dagegen die Durchlässigkeit mancher Wurzelhaare für Kalksalze (S. 363) sowie die Durchlässigkeit der Skelettmuskeln vom Frosch für das Kaliumchlorid zu bedeuten. Allein die glatten Muskeln fallen mit ihrer von Meigs behaupteten schrankenlosen Permeabilität völlig aus dem Rahmen der gewohnten osmotischen Eigenschaften der Zellen heraus.

Erklärungen der Permeabilität. Diese Übersicht lehrt also, dass, wenn das Beobachtungsmaterial auch gewiss noch grosse Lücken aufweist, es doch schon, eben weil die Übereinstimmung in den Permeabilitätseigenschaften der verschiedensten Zellen neben den vorhandenen Diskrepanzen nicht zu verkennen ist, verallgemeinernde Schlüsse zulässt, und so sind denn auch mehrere Theorien der Durchlässigkeit der Zellen aufgestellt worden, welche zunächst die „Ausnahmen" vernachlässigen, um dann für sie als Einzelfälle das Auffinden besonderer Erklärungen anheimzugeben. Von diesen Theorien soll nun zunächst die Rede sein.

Wir können nach dem Gesagten von vornherein den Versuch ausschliessen, die Permeabilität auf Grund von chemischen Beziehungen zwischen Protoplasmaoberfläche und den mit ihr in Berührung kommenden gelösten Stoffen zu erklären; denn es vereinen sich ja in den verschiedenen Gruppen der völligen, der relativen und der mangelnden Durchdringungsfähigkeit die heterogensten Stoffe hinsichtlich der chemischen Konstitution. So sind denn auch zur Grundlage der bisher aufgestellten Theorien ganz vorwiegend physikalische oder physikochemische Faktoren herangezogen worden.

Die Plasmahaut als Molekülsieb. Die älteste Permeabilitätshypothese kann als „Porentheorie" bezeichnet werden. Sie enthält die Vorstellung, dass die Plasmahäute ebenso wie die semipermeablen Niederschlagsmembranen Molekülsiebe darstellen, welche kleine Moleküle durch ihre Poren hindurch lassen, grosse nicht; die verschiedene Permeabilität

verschiedener Membranen beruhte danach auf Unterschieden in der Porenweite. M. Traube[1]) selbst, der Entdecker der Niederschlagsmembranen, hoffte mit Hilfe seiner Häute die relative Grösse der Atome zu bestimmen. Diese zunächst als recht naiv anmutende und oft abgelehnte Vorstellung ist neuerdings mit Erfolg wieder zum Leben erweckt, namentlich so weit es sich um die Permeabilität von Membranen und von Zellen für Kolloide handelt. Was die ersteren, die Membranen, anlangt, so ist ja durch die Ultrafilterstudien von Bechhold (siehe S. 274) gezeigt worden, dass man Membranen willkürlich eine verschiedene Durchlässigkeit für graduell in ihrer Dispersität unterschiedene Kolloide erteilen kann, und dass gewisse Membranen relativ grobdisperse Kolloide, wie z. B. die Teilchen der Metallsole, zurückhalten, wenn sie ultramikroskopisch nachweislich feiner disperse Kolloidteilchen noch durchlassen. Ferner haben aber Bigelow und Bartell[2]) gezeigt, dass die freilich nicht sehr ausgesprochenen osmotischen Eigenschaften, welche anorganische Diaphragmen auch bei Zwischenschaltung zwischen echte Lösungen äussern, von der Weite ihrer Poren abhängen. Armiert man z. B. ein Osmometer mit einer Platte aus relativ grobkörnigem Porzellan als „Membran" und füllt es mit Rohrzuckerlösung, so ändert sich das Niveau im Steigrohr nicht; nimmt man dann immer feiner gekörntes Porzellan als Membran oder verdichtet man ein grobkörniges Porzellan mehr und mehr durch Einlagerung eines Niederschlages aus Baryumsulfat, Schwefel, Kupfersulfid, so gelangt man kontinuierlich zu Membranen, welche in steigendem Masse Osmose veranlassen; schon bei einer Porenweite von ungefähr $0{\cdot}9\,\mu$ beginnt die osmotische Wirksamkeit. Die Verwandtschaft zwischen den gewöhnlichen tierischen und pflanzlichen Osmometermembranen und porösen Platten dokumentiert sich nach Bigelow[3]) ferner auch darin, dass die Druck- und Temperaturfunktion für die Filtriergeschwindigkeit bei Kolloidmembranen, wie einer Kollodiummembran, Goldschlägerhaut oder Pergament, einerseits, bei einer Platte aus unglasiertem Porzellan andererseits die gleiche ist. Die Porentheorie reicht also, wie die Versuche von Bigelow und Bartell lehren, auch in das Gebiet des osmotischen Austausches zwischen kristalloiden Lösungen hinein. Trotzdem leistet die Porentheorie bis jetzt nichts für die Erklärung all der Permeabilitätsunterschiede bei den Zellen, die vorher aufgezählt wurden; wir haben keinerlei Anhaltspunkte

[1]) M. Traube, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867, 87.

[2]) Bigelow u. Bartell, Journ. Americ. Chem. Soc. **31**, 1194 (1909); Bartell, Journ. of phys. Chem. **16**, 318 (1912).

[3]) Bigelow, Journ. Americ. Chem. Soc. **29**, 1675 (1907).

dafür, dass etwa die Alkaloide leicht und die Aminosäuren schwer oder nicht in die Zellen eindringen, weil die Moleküle jener klein genug, die Moleküle dieser zu gross sind, um die Plasmahautporen zu passieren, und entsprechende Beispiele liessen sich in grosser Zahl anführen. Die Porentheorie leistet bisher nur etwas für die Deutung der Permeabilitätsunterschiede gegenüber gewissen Kolloiden; davon soll aber erst später (S. 428) die Rede sein.

Die Plasmahaut als Lösungsmittel. Lhermite[1]) hat wohl zum ersten Mal den Versuch gemacht, die Durchlässigkeit einer Membran für Wasser und für gelöste Stoffe auf deren Löslichkeit in der Membransubstanz zurückzuführen. Nernst[2]) haben die Physiologen sodann die fruchtbare Idee zu danken, dass die so verschiedene Permeabilität der Zellen für die verschiedenen Stoffe auf einer auswählenden Lösefähigkeit der Plasmahaut beruhen möchte. Overton[3]) entwickelte aus dieser Idee seine Lipoidtheorie, die durch ihre Vorzüge wie durch ihre Mängel so wie wenige andere Lehren anregend auf die physiologische Forschung der letzten 15 Jahre gewirkt und die bis dahin so wenig beachtete Kardinalfrage nach der Natur des Stoffaustausches bei den lebenden Zellen zu Diskussionen gestellt hat, in denen wir heute noch mitten darinnen stehen. Der Inhalt der Lipoidtheorie lässt sich kurz etwa so zusammenfassen: Die Zellen verhalten sich hinsichtlich ihrer Durchlässigkeit für gelöste Stoffe so, als ob sie von einer fettartigen, von einer „lipoiden" Membran eingehüllt wären; „lipoidlösliche" Stoffe dringen darum in die Zellen ein, „lipoidunlösliche" können nicht hinein. Der Grad der Lipoidlöslichkeit bestimmt die Geschwindigkeit des Durchtritts durch die Plasmahaut. Wir wollen nun mit den Auseinandersetzungen über die Lipoidtheorie so beginnen, dass wir uns die Funktion der Plasmahaut als Lösungsmittel zunächst durch einige Modellstudien klar machen. Ein solches einfachstes Modell ist in einem Versuch von Ramsay[4]) gegeben, welcher schon zweimal (S. 15 und 225) erwähnt wurde. Man kann, wie wir sahen, eine Pfeffersche oder auch eine echte lebende Zelle durch ein Palladiumgefäss nachahmen, dessen Wand die beschränkt permeable Plasmahaut repräsentiert. Denn das Palladium ist z. B. durchlässig für Wasserstoff, undurchlässig für Stick-

[1]) Lhermite, Annales chim. phys. (3) **43**, 420 (1855).

[2]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chem. **6**, 37 (1890).

[3]) Overton, Vierteljahrsschr. d. Naturforsch. Gesellsch. in Zürich **40**, 1 (1895) u. **44**, 88 (1899).

[4]) Ramsay, Zeitschr. f. physik. Chem. **15**, 518 (1894).

stoff. Diese Wasserstoffpermeabilität beruht nun, wie wir gleichfalls sahen, wenigstens zum Teil darauf, dass der Wasserstoff sich im Palladium wie in einem flüssigen Lösungsmittel löst; es bildet sich eine „feste Lösung".

Ein zweiter Versuch, welcher zur Erläuterung der Permeabilität organischer Häute dienen kann, stammt von Nernst[1]). Benzol in Äther gelöst und Äther als reines Lösungsmittel trennt man voneinander durch eine flüssige Membran aus Wasser, welche für Äther wegen der geringen Löslichkeit desselben durchlässig, für Benzol aber undurchlässig ist. Um der Wassermembran eine Stütze zu geben, welche der die Traubesche Membran stützenden porösen Tonzelle im Pfefferschen Versuch entspricht, lagert man sie in die kapillaren Räume einer Schweinsblase ein, d. h. man tränkt eine Schweinsblase mit Wasser, bindet sie über ein Glasrohr und armiert diese Osmometerzelle wie gewöhnlich mit einem Steigrohr. Füllt man sie dann mit einer Lösung von Benzol in Äther und setzt sie in Äther ein, so steigt das Niveau im Rohr durch Einwandern von Äther, wie in einem der üblichen osmotischen Experimente. Zu einer Anschauung von der Natur der Permeabilitätsunterschiede, die an einer als Lösungsmittel aufgefassten Membran zu beobachten sind, gelangen wir sodann an Hand des folgenden Modells: Flusin[2]) trennte reinen Äthylalkohol mittels einer Kautschukmembran, welche für den Alkohol fast impermeabel ist, von reinem Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Toluol, Äther oder einer anderen organischen Flüssigkeit, welche den Kautschuk durchdringen kann, und beobachtete die Geschwindigkeiten, mit welchen diese Flüssigkeiten durch die Kautschukmembran in den Alkohol diosmieren. Diese Geschwindigkeiten verglich er dann mit den Geschwindigkeiten, mit welchen dieselben Flüssigkeiten unter Bildung einer „festen Lösung" in Kautschuk eindringen. Flusins Versuchsdaten sind in der folgenden Tabelle (S. 400) niedergelegt; in ihr bedeuten die Zahlen der dritten bis fünften Kolonne die Anzahl Kubikzentimeter Flüssigkeit, welche von 100 g Kautschuk in 1, 5 und 60 Minuten absorbiert werden.

Es ergibt sich also, dass die verschiedenen Stoffe die Kautschukmembran mit verschiedener Geschwindigkeit passieren, und dass die Ursache dafür offenbar in der verschiedenen Geschwindigkeit zu suchen ist, mit welcher der Kautschuk die einzelnen Stoffe imbibiert (siehe

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chem. **6**, 37 (1890).

[2]) Flusin, Compt. rend. de l'Acad. **126**, 1497 (1898); Ann. chim. phys. (8) **13**, 480 (1908). Siehe auch: Raoult, Zeitschr. f. physik. Chemie **17**, 737 (1895) und Compt. rend. de l'Acad. **121**, 187 (1896).

Durchtretende Flüssigkeit	Durchtritts-geschwindigkeit	1′	5′	60′
Schwefelkohlenstoff	10·2	65	233	724
Chloroform	7·65	33	159	721
Toluol	4·00	24	116	556
Äther	4·00	19	90	320
Benzol	3·00	17	96	478
Xylol	2·65	15	95	528
Petroleum	0·45	3	10	78
Nitrobenzol	0·15	2	6	47

auch S. 337), oder anders ausgedrückt: mit welcher sich die Stoffe im Kautschuk lösen. Für diese Auflösungsgeschwindigkeit kommt es dann hauptsächlich wohl auf zweierlei an, erstens auf die Diffusionsgeschwindigkeit der Stoffe innerhalb des Kautschuks und zweitens auf ihre relative Löslichkeit. Die letztere ist, wie wir sehen werden, für gewöhnlich das wichtigere; deshalb ist eine kurze Erörterung des Begriffes notwendig.

Der Verteilungssatz. Die relative Löslichkeit wird durch das Verhältnis der Konzentrationen ausgedrückt, mit denen sich ein Stoff auf zwei Lösungsmittel verteilt. Berthelot und Jungfleisch[1]) sowie Nernst[2]) haben gezeigt, dass dieses Verhältnis, der sog. Verteilungsquotient, bei bestimmter Temperatur, unabhängig von der gesamten Menge gelöster Substanz, eine Konstante sein wird, wenn die Substanz in beiden Lösungsmitteln den gleichen Molekularzustand hat. Letzteres trifft z. B. für Aceton, gelöst in Wasser und in Trichloräthylen zu; schüttelt man daher wechselnde Mengen des Acetons mit diesen beiden Lösungsmitteln, so ist, wie die folgende Tabelle[3]) zeigt, das Verhältnis der Konzentrationen C_W und C_T für Wasser und Trichloräthylen (in Millimolen), in welchen sich das Aceton verteilt, konstant:

Verteilung von Aceton zwischen Wasser und Trichloräthylen:

C_W	C_T	$\frac{C_T}{C_W}$
0·160	0·193	1·206
0·350	0·359	1·025
0·654	0·719	1·100
0·940	1·029	1·090
1·389	1·562	1·128

[1]) Berthelot u. Jungfleisch, Ann. chim. phys. (4) **26**, 396 u. 408 (1872).
[2]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chem. **8**, 110 (1891).
[3]) Nach Herz u. Rathmann, Zeitschr. f. Elektroch. **19**, 552 (1913).

Verteilt sich aber etwa ein stärkerer Elektrolyt auf Wasser und ein organisches Lösungsmittel, so ist er in beiden Lösungsmitteln in verschiedenem Molekularzustand, nämlich im Wasser, besonders bei stärkeren Verdünnungen, erheblich dissoziiert; der Verteilungssatz gilt auch jetzt, aber nur bezogen auf die undissoziierten Anteile. Dies zeigt die folgende Tabelle nach Kuriloff[1]) für die Verteilung der Pikrinsäure auf Benzol (C_B) und Wasser (C_W); ist α der Dissoziationsgrad der Pikrinsäure für ihre wässerigen Lösungen, so ist die Konzentration der undissoziierten Pikrinsäure $C_W(1-\alpha)$, der Verteilungsquotient in bezug auf die allein sich verteilende undissoziierte Pikrinsäure also $\frac{C_B}{C_W(1-\alpha)}$:

Verteilung von Pikrinsäure auf Benzol und Wasser:

C_B	C_W	$\frac{C_B}{C_W}$	α	$\frac{C_B}{C_W(1-\alpha)}$
0·01977	0·00973	2·0	0·9463	38
0·03590	0·01320	2·7	0·9353	42
0·06339	0·01963	3·2	0·9138	37
0·09401	0·02609	3·6	0·9027	38

Aus diesem Beispiel ist zu ersehen, dass die Verteilung eines Elektrolyten auf Wasser und ein organisches Lösungsmittel mit wachsender Verdünnung mehr und mehr zugunsten des Wassers erfolgen und dass bei grossen Verdünnungen der Elektrolyt praktisch gar nicht aus dem Wasser herausgehen wird.

Aber auch wenn es sich nicht um einen Elektrolyten handelt, sondern um einen Nichtleiter, der sich auf zwei Lösungsmittel verteilt, kommt ähnliches vor, wie die folgenden beiden Beispiele (nach Herz und Rathmann l. c.) lehren:

Verteilung von Phenol zwischen Wasser und Chloroform:

C_W	C_{Ch}	$\frac{C_{Ch}}{C_W}$	$\frac{\sqrt{C_{Ch}}}{C_W}$
0·0737	0·254	3·45	6·85
0·163	0·761	4·68	5·36
0·211	1·27	6·02	5·34
0·330	3·36	10·2	5·55
0·436	5·43	12·5	5·37

[1]) Kuriloff, Zeitschr. f. physik. Chemie 25, 419 (1898).

Verteilung von Phenol zwischen Wasser und Tetrachlorkohlenstoff:

C_W	C_T	$\frac{C_T}{C_W}$	$\frac{\sqrt{C_T}}{C_W}$	$\frac{\sqrt[3]{C_T}}{C_W}$
0·0605	0·0247	0·408	2·60	—
0·0976	0·0430	0·441	2·13	—
0·140	0·0722	0·514	1·91	—
0·213	0·141	0·666	1·77	2·45
0·355	0·392	1·12	1·77	2·07
0·489	1·47	3·01	2·48	2·33
0·525	2·49	4·74	3·01	2·58

Zur Erklärung dieser Fälle kann man mit Nernst[1]) die Annahme machen, dass sich im organischen Lösungsmittel durch Assoziation Doppelmoleküle oder daneben auch noch Komplexe aus drei Einzelmolekülen bilden. Dass solche Annahme bis zu einem gewissen Grade die Tatsachen verständlich machen kann, lehrt die Konstanz der Werte in den letzten Kolumnen, welche im Sinn der Seite 225 gegebenen Ableitung berechnet worden sind.

Immerhin entziehen sich doch auch viele solche Verteilungsgleichgewichte bisher einer derartigen einigermassen befriedigenden theoretischen Deutung. Denn falls bloss Assoziation oder Polymerisation in dem einen Lösungsmittel für den „Gang" der Konstanten, welche der Verteilungsquotient sein sollte, massgebend wäre, so müssten den Anomalien in der Verteilung Anomalien im Gefrierpunkt parallel gehen, was jedoch keineswegs immer der Fall ist. So verteilt sich nach von Georgievics[2]) z. B. der Elektrolyt Ameisensäure unerwarteterweise entsprechend einem konstanten Verteilungsquotienten zwischen Wasser und Benzol, während die kryoskopischen Messungen für die Ameisensäure im Benzol starke Assoziation vermuten lassen. Auch der folgende Fall (nach Herz und Rathmann) der Verteilung von Aceton zwischen Wasser und Chloroform (S. 403), der sich von den letztgenannten darin unterscheidet, dass bei den grössten Verdünnungen die Verteilung auf das Wasser und nicht auf das organische Lösungsmittel begünstigt ist, dass also der Verteilungsquotient (organisches Lösungsmittel: Wasser) mit steigender Konzentration sinkt, erfordert für seine Deutung neue Annahmen.

Die Verteilung auf zwei Lösungsmittel ist also offenbar ein weit komplizierterer Vorgang, als ursprünglich angenommen wurde.

---

[1]) Siehe auch Hendrixson, Zeitschr. f. anorgan. Chem. **13**, 73 (1897).

[2]) v. Georgievics, Zeitschr. f. physik. Chem. **84**, 353 (1913).

Verteilung von Aceton zwischen Wasser und Chloroform:

C_W	C_{Ch}	$\frac{C_{Ch}}{C_W}$
0·0320	0·168	5·26
0·0781	0·399	5·11
0·145	0·676	4·65
0·263	1·17	4·44
0·493	1·98	4·01
1·01	3·06	3·02

Die Lipoidtheorie. Wenden wir uns nun der Auffassung von Overton zu, dass die Plasmahaut sich gegenüber den gelösten Stoffen wie eine Lipoidhaut verhält. Wir könnten alsdann den Inhalt der vorher kurz angeführten Lipoidtheorie durch folgende Fassung ergänzen: Diejenigen Verbindungen, welche in dem lipoiden Lösungsmittel, das in der Plasmahaut der Zellen enthalten ist, löslich sind, sind zur Diosmose in die Zellen befähigt; die Diosmose erfolgt um so langsamer, je kleiner der Verteilungsquotient Lipoid: Wasser ist.

Sehen wir nun des näheren zu, wie diese Theorie begründet worden ist! Schon lange vor der Aufstellung der Lipoidtheorie durch Overton ist der Verteilungssatz und speziell auch die verschiedene Verteilung zwischen Wasser und fettartigen Stoffen für die Vorgänge in den Organismen in Betracht gezogen worden. Vor allem hat Ehrlich[1]) bei seinen ausgedehnten und an Tragweite ja stetig wachsenden Färbungsstudien schon früh darauf aufmerksam gemacht, dass Farben, welche „neurotrop" sind, zugleich auch „lipotrop" sind, d. h. dass Farben, welche intravital nervöse Elemente färben, zugleich auch ins Fett übergehen, dass also die Lösungsbedingungen beider ähnliche sein müssen; ebenso hat er auf Grund seiner Thalleinversuche auch schon die Vermutung ausgesprochen, dass die neurotropen Alkaloide zugleich lipotrop sind. Ferner hat F. Hofmeister[2]) in noch allgemeinerer Fassung nachdrücklich die Wichtigkeit der „mechanischen Affinitäten" für die Verteilung der Stoffe auf die Zellen neben den sonst allein berücksichtigten chemischen Affinitäten betont, und von Pohl[3]) als Paradigma der Bedeutung der mechanischen Affinitäten die Verteilung des Chloroforms im Körper untersuchen lassen, wobei sich ergab, dass das Chloroform sich reichlicher auf Zellen als

[1]) P. Ehrlich, Konstitution, Verteilung und Wirkung chemischer Körper. Leipzig 1893. Ferner: Festschrift für Leyden 1898.

[2]) F. Hofmeister, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 28, 210 (1891).

[3]) Pohl, ebenda 28, 239 (1891).

auf Serum verteilt, weil es von Cholesterin und Lecithin wie von fetten Ölen gespeichert wird. Spiro[1]) hat sodann eingehend begründet, dass unter den mechanischen Affinitäten Hofmeisters nichts anderes zu verstehen sei, als relative Löslichkeiten. Von G. Quincke[2]) ist auch schon von einer feinen Ölhaut der Zellen gesprochen worden, deren Lösungsvermögen z. B. Säuren und Ammoniak den Eintritt ins Plasma gestattet, während sie Salze, Zucker und gewisse Farbstoffe, die sie nicht löst, fernhält. Eine systematische Experimentalstudie und eine auf diese basierte durchgebildete Theorie der Verteilung im Organismus auf Grund von auswählender Löslichkeit ist aber erst Overton zu danken, und zwar beschritt er zum ersten Mal den Weg, der allein zur exakten Begründung einer Lösungstheorie der Permeabilität führen kann, indem er bei einer grossen Zahl chemischer Verbindungen den physiologischen Faktor des Eindringens in die Zellen mit dem physikochemischen Faktor des Verteilungsquotienten, bezogen auf Wasser und gewisse organische Lösungsmittel, verglich. Indem sich Overton nämlich die Frage vorlegte, welche physikalische oder physikochemische Eigenschaft allen Stoffen, die nach seinen zahlreichen Untersuchungen geschwind in die Zellen zu permeieren pflegen, allen, die verhältnismässig langsam, und allen, die schwer oder nicht permeieren, gemeinsam ist, fand er, dass die relative Löslichkeit in fetten Ölen das wesentlich Entscheidende sein könnte. Denn wie beispielsweise die Permeabilität wächst, wenn man vom Glyzerin zum Monochlorhydrin und dann zum Dichlorhydrin, oder wenn man vom Glyzerin zum Propylenglykol und dann zum Propylalkohol übergeht, so wächst auch die relative Löslichkeit in Öl; und wenn die Permeabilität für Hexite, viele Aminosäuren, anorganische Salze im allgemeinen gleich Null gefunden wird, so entspricht dem die Unlöslichkeit in Öl. Overton stützte sich dabei auf zahlreiche eigene Messungen der Verteilung, die auf folgende Weise ausgeführt wurden[3]):

Um die Verteilung zwischen Öl und Wasser zu bestimmen, schüttelt man eine gewogene Menge der zu verteilenden Substanz mit gemessenen Volumina von Öl und Wasser. Dann analysiert man die wässerige Phase, indem man das Wasser verdampft und den Rückstand wägt. Dies Verfahren ist natürlich nur für feste und möglichst wenig flüchtige

---

[1]) Spiro, Physikal. u. physiolog. Selektion. Strassburg 1897.

[2]) G. Quinke, Ann. der Physik u. Chemie N. F. **35**, 580 (1898).

[3]) Siehe dazu: Overton, Studien über Narkose. Jena 1901; Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **34**, 669 (1900). Ferner; H. H. Meyer, Arch. f. experiment. Pathol. **42**, 109 (1899); **46**, 338 (1901); F. Baum, ebenda **42**, 119 (1899).

Stoffe geeignet. Ist die Löslichkeit in Wasser sehr viel geringer als in Öl, so nimmt man von Öl ein kleineres Volumen als vom Wasser. Ist der zu verteilende Stoff eine Flüssigkeit, so fügt man davon ein gemessenes Volumen zu gemessenen Volumina Öl und Wasser, schüttelt und bestimmt nun das Verhältnis der Volumzunahme der öligen und der wässerigen Schicht. Für die Untersuchung von Narkotika und anderen Giften eignet sich folgendes physiologische Verfahren: Man bestimmt zuerst die Konzentration in der wässerigen Lösung, bei welcher kleine Wassertiere (junge Kaulquappen, Daphnien, Cyclops u. dgl.) gerade narkotisiert oder sonstwie typisch beeinflusst werden. Dann stellt man eine stärkere Lösung des Giftes her und schüttelt ein gemessenes Quantum davon mit immer grösseren Mengen Öl, bis das Öl so viel aufgenommen hat, dass die wässerige Lösung wieder eben narkotisiert oder in der bestimmten Art beeinflusst.

Jedoch nahm Overton ja nicht an, dass die Grenzschicht der Protoplasten nach aussen Öl ist, sondern eine ölähnliche Substanz, „Lipoid", und zwar vor allem, weil das physiologische Verhalten nicht in allen Fällen der relativen Löslichkeit in Öl entsprach, namentlich nicht bei den Farbstoffen, von denen bisher noch gar nicht die Rede war, und deren Fähigkeit, in die lebenden Zellen einzudringen, auch erst später (S. 426) erörtert werden soll. Diese sind nämlich in Öl vielfach unlöslich, obgleich sie „vital" färben. Auf der Suche nach Substanzen, die als Lipoid fungieren könnten, kam dann Overton zu der Annahme, dass die in den Zell-„Stromata" reichlich enthaltenen Lecithine und Cholesterin (S. 409 u. 426) als Lipoide anzusehen wären, da sie gerade gegenüber den Farbstoffen vielfach den gewünschten Anforderungen entsprachen. Das Lösungsvermögen dieser Lipoide für Farbstoffe wurde von Overton, da Cholesterin und Lecithin in reinem Zustand fest sind, vor allem auf indirektem Wege so untersucht, dass die Lipoide in solchen organischen Lösungsmitteln gelöst wurden, die selber ein möglichst geringes Lösungsvermögen für Farbstoffe besitzen, und nun zugesehen wurde, wie weit das Lösungsmittelgemisch die Farbstoffe aufnimmt. Als solche organische Lösungsmittel eignen sich z. B. Benzol, Xylol, Toluol, Chloroform, nach Ruhland[1]) besonders gut Terpentinöl, weil es selber für die Farbstoffe ein besonders schlechtes Lösungsmittel ist.

Die Lipoidtheorie von Overton hat nun sicherlich von vornherein mehrere unsichere Stellen in ihrem Fundament. Die Plasmahaut selber ist ja, wie wir früher sahen (s. S. 62 u. 65), eigentlich mehr eine logische

[1]) Ruhland, Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik 46, 1 (1908).

Forderung, als ein nachgewiesenes Objekt, und nun werden sogar spezielle Annahmen über ihren chemischen Aufbau gemacht. Ferner ist das Lösungsvermögen der Lipoide bisher nur unzureichend untersucht; die Annahme, dass die Lipoide gegenüber den organischen in Wasser gelösten Stoffen ungefähr die gleiche Lösefähigkeit besitzen, wie Öl, gründet sich in der Hauptsache darauf, dass Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol u. a. mehr oder weniger gute Lösungsmittel für die Lipoide sind, und dass sie deshalb nach dem Prinzip der gegenseitigen Löslichkeit selber im Lipoid entsprechend löslich sein werden. Dies sind zweifellose Unzulänglichkeiten in der Begründung.

S. Loewe[1]) hat die Lipoidtheorie neuerdings aber auch in der Richtung angefochten, dass bei einer Lipoidmembran überhaupt nicht von der supponierten Lösungsfunktion die Rede sein könne. Er macht gegen die von Overton ausgeführten Verteilungsmessungen zunächst mit Recht den Einwand, dass sie eine Verteilung, basierend auf relativer Löslichkeit, deshalb gar nicht beweisen, weil Overton die Verteilung nur bei einer einzigen Konzentration an gelöstem Stoff untersuchte, während von einer Demonstration des Verteilungssatzes und von Verteilungsquotienten erst die Rede sein könne, wenn durch Messung bei einer Anzahl von Konzentrationen die Konstanz eines Verteilungsverhältnisses, etwa wie bei der Verteilung von Aceton auf Wasser und Trichloräthylen (S. 400) nachgewiesen sei. Er selber untersuchte nun die Verteilung von Methylenblau auf Wasser einerseits und auf Auflösungen der verschiedenen Lipoide in Chloroform andererseits und zwar bei verschiedenen Konzentrationen; Chloroform wurde gewählt, weil es für sich Methylenblau wenig löst. Löwe fand, dass $\frac{C_L}{C_W}$, das Verhältnis der Konzentration des Methylenblaus in der lipoidhaltigen Phase zu der Konzentration in Wasser, nicht konstant ist, sondern dass es im allgemeinen von den niederen Konzentrationen zu den höheren abnimmt, dass also aus verdünnten wässerigen Lösungen relativ am meisten in die lipoide Phase übergeht. Dies Verhalten erinnert Loewe an die Adsorptionsvorgänge, für die ja auch charakteristisch ist, dass das Adsorbens aus den verdünntesten Lösungen relativ am stärksten adsorbiert (s. S. 207). Er stellt sich daher vor, dass die Lipoide nicht bloss in wässeriger Lösung (S. 308 u. 319), sondern auch in organischen Lösungsmitteln als Kolloide auftreten, wofür auch einige Anhaltspunkte gegeben werden, und dass die Anreicherung in dem Lipoidchloroform durch Adsorption an die disperse Phase zustandekommt. Er glaubt die

[1]) Loewe, Biochem. Zeitschr. 42, 150 (1912).

Annahme einer Adsorption sodann auch durch Anwendung der Adsorptionsisotherme (s. S. 206) beweisen zu können. Aber abgesehen davon, dass die Anzahl der Kurvenpunkte, die er bestimmt, zu klein ist, um mit einer Formel, die zwei empirische Konstanten enthält, zu operieren, haben wir ja gesehen (S. 403), dass etwa die Verteilung selbst eines so einfachen Körpers, wie des Acetons auf scheinbar so einfache Lösungsmittel wie Wasser und Chloroform weit entfernt ist, einen konstanten Verteilungsquotienten zu ergeben, sondern dass die Quotienten gleichsinnig wie in Loewes Verteilungsversuchen mit der Verdünnung wachsen, und dass die physikalische Chemie überhaupt noch nicht in der Lage ist, die vielen Anomalien der Verteilung, welche vorkommen, befriedigend zu erklären. Wie viel mehr gilt das für die Verteilung eines so komplizierten Stoffes wie des Methylenblaus (Chlorid der Farbbase) zwischen Wasser und einem Lösungsmittelgemisch[1])! Wenn also die Versuche von Loewe einen Einwand gegen die Lipoidtheorie bedeuten sollen in dem Sinn, dass eine Membran, welche als Lösungsmittel fungiert, zwar auf Grund starker selektiver Lösefähigkeiten gewissen Stoffen den Durchtritt ermöglichen könnte, dass aber eine Membran, welche nicht als Lösungsmittel, sondern als Dispersionsmittel für eine adsorptionsfähige disperse Phase fungiert, eher ein starkes Hindernis für die Passage der in die Membran eintretenden Stoffe bildet, so kann dieser Einwand vorerst nicht als gültig angesehen werden[2]).

Hämolyse, Cytolyse und Parthenogenese. Dagegen lassen sich die nun zunächst zu erörternden Versuche über die Cytolyse, speziell

---

[1]) Kürzlich hat Reinders, Kolloidzeitschr. **13**, 96 (1913) eine sehr lehrreiche Studie über die Verteilung von Farbstoffen zwischen Wasser und Isobutylalkohol veröffentlicht. Er findet, dass auch hier, wo das Vorkommen von Adsorption von vornherein gar keine Wahrscheinlichkeit für sich hat, die Adsorptionsisotherme zwar oft die Verteilung vorzüglich zum Ausdruck bringt (Konstanz des Exponenten $\frac{1}{n}$), dass aber in anderen Fällen $\frac{1}{n}$ mit der Konzentration steigt. Reinders zeigt, dass dies zum Teil auf Assoziation bzw. Dissoziation in den verschiedenen Lösungsmitteln zurückgeführt werden kann (siehe hierzu S. 224), dass das Anwachsen von $\frac{1}{n}$ vor allem aber aus der Hydrolyse der Farbsalze und der stärkeren Verteilung der schwach dissoziierten freien Farbbasen resp. Farbsäuren auf das alkoholische Lösungsmittel herzuleiten ist.

[2]) Auch die von Loewe ähnlich wie früher von [Ruhland Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **46**, 1. (1908)] angestellten Diffusionsversuche mit künstlichen Lipoidmembranen und „lipoidlöslichen" Farbstoffen können wegen deren Dicke, die mit der minimalen, vielleicht fast molekularen Schichtdicke der Plasmahaut ganz unvergleichbar ist, wenig über physiologische Verhältnisse aussagen.

über die Hämolyse recht gut zugunsten der Auffassung der Plasmahaut als Lösungsmittel und besonders als lipoides Lösungsmittel verwerten.

Wenn man Blutkörperchen in einer isotonischen Kochsalzlösung suspendiert, so verändern sie sich nach den Versuchen von Grijns und Hedin (S. 366) auch dann nicht, wenn man etwas Äthylalkohol, Essigester, Äther oder etwas von sonst einer anderen leicht permeierenden und öllöslichen Verbindung zusetzt. Dies gilt aber nur bis zu einer gewissen Maximalgrenze des Zusatzes; wird diese überschritten, so lösen sich die Blutkörperchen trotz der Kochsalzisotonie auf, es tritt nach dem Terminus der Immunitätsforschung „Hämolyse" auf, richtiger, es beginnt das Hämoglobin aus den Blutkörperchen auszutreten. Man beobachtet den Beginn der Hämolyse am besten so, dass man zu einer Reihe von Proben der Blutkörperchensuspension in Kochsalzlösung steigende Mengen des Hämolytikums hinzusetzt und dann stehen lässt; allmählich setzen sich dann die Blutkörperchen zu Boden und lassen von einer bestimmten Hämolytikumkonzentration an aufwärts eine schwach bis stark rot gefärbte Lösung über sich stehen.

Untersucht man nun in dieser Weise eine grössere Anzahl von Verbindungen auf ihre hämolytische Kraft, so zeigt sich, dass das Hämolysiervermögen an und für sich chemisch indifferenter Stoffe umso grösser ist, je grösser ihre Öl- bzw. Lipoidlöslichkeit. Das geht z. B. aus der folgenden Tabelle nach Fühner und Neubauer[1]) hervor, welche für eine Suspension von Rinderblutkörperchen in 0·9 %iger Kochsalzlösung mit einwertigen Alkoholen als hämolysierenden Agentien gilt:

Hämolytikum	Hämolyt. Grenzkonzentration in Molen pro Liter	Verteilungsquotient Öl : Wasser nach Overton
$CH_3 . OH$	7·34	2 : ∞[2])
$C_3H_5 . OH$	3·24	1 : 30
$C_3H_7 . OH$	1·08	1 : 8
$C_4H_9 . OH$	0·318	∞ : 12
$C_5H_{11} . OH$	9·091	∞ : 2
$C_7H_{15} . OH$	0·012	—
$C_8H_{17} . OH$	0·004	∞ : 0·05

[1]) Fühner und Neubauer, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **56**, 333 (1907). Siehe ferner: L. Hermann, Arch. f. Physiol. 1866, 27; Juckuff, Versuch zur Auffindung eines Dosierungsgesetzes. Leipzig 1895; Vandervelde, Chemikerzeitung **29**, 565 u. 975 (1905); **30**, 296 (1906); Bull. soc. chim. Belg. **19**, 288 (1905); **21**, 221 (1907).

[2]) 2 : ∞ soll bedeuten: Löslichkeit in Öl 2 %, Löslichkeit in Wasser unbegrenzt.

Sucht man nach einer Erklärung für die genannte Regel, so ist es, wenn man sich auf den Boden der Lipoidtheorie stellt, das Nächstliegende, anzunehmen, dass die hämolysierenden Stoffe die lipoide Plasmahaut auflösen und dadurch den Zellinhalt frei diffusibel machen. Man wird sich im speziellen die Vorstellung bilden, dass die hämolysierenden Stoffe sich mit steigender Aussenkonzentration mehr und mehr auf die Zell-Lipoide verteilen, und dass von einer bestimmten Aussenkonzentration ab so viel in die Lipoide übergegangen ist, dass diese sich verflüssigen. Dass diese einfachste Betrachtungsweise dem realen Vorgang wirklich entspricht, ist freilich nicht bewiesen; jedenfalls hat man noch zu bedenken, dass die lipoidlöslichen Stoffe, wie wir noch sehen werden, Narkotika sind und als solche eventuell den Stoffwechsel der Zellen beeinflussen, also auch indirekt und von innen her chemisch auf die Plasmahaut wirken könnten.

Auch folgende Hämolyseversuche sind vom Standpunkt der Lipoidtheorie aus gut zu erklären: Ransom[1]) (unter Hans Meyer) fand nämlich, dass die bekannte hämolytische Fähigkeit des Saponins darauf beruht, dass es mit einer Komponente des Blutkörperchen-„Stromas", dem Cholesterin, in Reaktion tritt[2]); daher können die Blutkörperchen gegen Saponin geschützt werden, wenn man es durch Cholesterinzusatz zum Serum von den Körperchen ablenkt. Ähnliche Beziehungen bestehen zwischen Saponin und Lecithin[3]). Ferner fand Kyes (unter Ehrlichs Leitung)[4]), dass das Kobragift zu heftiger hämolytischer Wirkung durch das Lecithin des Blutes aktiviert wird, indem sich ein „Lecithid" bildet. Dem Saponin und Kobragift ähnlich verhalten sich Solanin, Agarizin, Tetanolysin, Arachnolysin und andere „Hämolysine"[5]). Es sieht also so aus, als ob die typischen Hämolysine vielleicht durch eine Art Arrosion der Blutkörperchen wirken. In dieser Meinung wird man noch weiter durch das Verhalten künstlicher Lipoidmembranen bestärkt, welche auf Veranlassung von F. Hofmeister Pascucci[6]) untersuchte. Seide wurde mit Lecithin und Cholesterin imprägniert, und die so hergestellten Häute dienten nun zur Trennung von

[1]) Ransom, Deutsche mediz. Wochenschr. 1901, 194.

[2]) Windaus, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 238 (1909).

[3]) Kobert, Beitr. zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904; Noguchi, University of Pennsylvania Medical Bull. November 1902.

[4]) Kyes, Berl. klin. Wochenschr. 1902, 886; Kyes u. Sachs, ebenda 1903, 21.

[5]) Siehe hierzu: Landsteiner in Oppenheimers Handb. d. Biochem. II, 1, 395ff. (1909) u. O. Porges, Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätslehre II, 1136 (1909).

[6]) Pascucci, Hofmeisters Beitr. **6**, 552 (1905).

Hämoglobin- oder Cochenillelösungen und Lösungen der Hämolysine. Dann zeigte sich, dass die Membranen allmählich für die Farbstoffe durchlässig werden; ferner liessen sich die Membranen gegen die Hämolysine schützen, indem man deren Lösungen mit Cholesterin schüttelte; sie verhielten sich also ganz wie die Blutkörperchen in Ransoms Versuchen[1]). Des weiteren fand Pascucci, dass Cholesterinhäute von Saponin langsamer angegriffen werden, als Lecithinhäute, und dass darum Membranen aus einem Gemisch von Cholesterin und Lecithin umso resistenter sind, je mehr das Cholesterin im Gemisch überwiegt. Hierzu passt wiederum, dass nach den Beobachtungen von Kurt Meyer[2]), Rywosch[3]) und Port[4]) Blutkörperchen, in deren Lipoiden das Cholesterin überwiegt — das sind Blutkörperchen von Hammel und Rind — saponinresistenter sind als die cholesterinärmeren Körperchen von Kaninchen, Schwein und Hund (siehe auch Kap. 10). Es besteht also eine recht weitreichende Analogie zwischen Blutkörperchen und künstlichen Lipoidmembranen. Dennoch bilden alle diese Versuche keineswegs zwingende Beweise für das Vorhandensein von Lipoiden in der Plasmahaut. Denn falls Saponin und die anderen Hämolytika in die lebende Zelle permeieren können, finden sie auch innerhalb des Protoplasmas Gelegenheit, mit den im Stroma vorhandenen Zell-Lipoiden in Reaktion zu treten, und können auf diese Weise den ganzen Betrieb im Innern stören und so sekundär hämolytisch wirken. Erst im Zusammenhang mit den übrigen Versuchen über Hämolyse durch die lipoidlöslichen Stoffe, wie die Alkohole, Äther, Chloroform und viele andere, sowie mit der weiteren Tatsache, dass die nicht permeierenden und nicht öllöslichen Stoffe im allgemeinen auch nicht hämolysieren, wird man die Gesamtheit der Versuche über die Hämolyse als Argument zugunsten der Lipoidtheorie verwenden.

Anknüpfend hieran sei nun auch noch erwähnt, dass nach den Angaben von Kobert[5]), von Neufeld und Händel[6]) u. a. die Hämolytika nicht bloss auf die Blutkörperchen zerstörend, sondern allgemein „cytolytisch“ wirken, was bei dem Lipoidgehalt aller Zellen nicht weiter wundernehmen kann. Nach den Untersuchungen von J. Loeb eignen sich auch alle Cytolytika bei geeigneter Wahl von Konzentration und

[1]) Siehe auch: Swart, Biochem. Zeitschr. **6**, 358 (1907).

[2]) K. Meyer, Hofmeisters Beitr. **11**, 357 (1908).

[3]) Rywosch, Pflügers Arch. **116**, 229 (1907).

[4]) Port, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **99**, 259 (1910). Siehe auch A. Mayer u. Schaeffer, Compt. rend. de l'Acad. **155**, 728 (1912).

[5]) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. II, 742 u. 750.

[6]) Neufeld u. Händel, Arb. aus. d. Kaiserl. Gesundheitsamte **28**, 572 (1908).

Wirkungsdauer für die Anregung zu parthenogenetischer Entwicklung, und zwar wiederum in einem offenbaren Zusammenhang von wirksamer Konzentration und Lipoidlöslichkeit. O. und R. Hertwig[1]) sowie C. Herbst[2]) haben nämlich gefunden, dass Seeigeleier, welche man einem mit etwas Chloroform, Toluol, Xylol, Amylen u. a. versetzten Meerwasser exponiert, eine Membran bilden. J. Loeb[3]) stellte sodann fest, dass durch die künstliche Bildung einer „Befruchtungsmembran" mit den genannten Agentien die Eier zur parthenogenetischen Entwicklung befähigt werden, und weiterhin zeigte er, dass auch andere Stoffe, und zwar nach Massgabe ihrer Lipoidlöslichkeit, die Parthenogenese anregen, z. B. die organischen Säuren[4]). So wirken in der Gruppe der aliphatischen Säuren am stärksten die einbasischen Fettsäuren und von ihnen diejenigen mit langer Kohlenstoffkette stärker als die mit kurzer Kette; dies Verhalten entspricht der Abstufung in der Lipoidlöslichkeit. Weniger als die einbasischen Fettsäuren wirken die entsprechenden Oxysäuren, also Milchsäure weniger als Propionsäure, Oxybuttersäure weniger als Buttersäure; und noch geringer ist die Fähigkeit der zweibasischen Säuren, wie Bernsteinsäure oder Weinsäure, die Membranbildung hervorzurufen. Das alles entspricht der von Overton aufgestellten Regel, dass die relative Lipoidlöslichkeit im allgemeinen mit wachsender Zahl an Hydroxyl- oder an Karboxylgruppen abnimmt. Endlich spricht auch das im Sinne der Lipoidtheorie, dass noch unwirksamer als die zweibasischen Säuren sich die anorganischen Mineralsäuren verhalten.

Die Verteilung öllöslicher Stoffe auf Zelle und Zellumgebung. Auch die wenigen, bisher vorliegenden quantitativen Angaben über physiologische Verteilungsgleichgewichte können — wenn auch nicht gerade zugunsten der Lipoidtheorie — so doch wenigstens für die Lösungsmittelfunktion der Zell-Lipoide angeführt werden. Man kann natürlich gerade so, wie zwischen gemessenen Quanten von Wasser und Öl, so auch zwischen gemessenen Quanten von Zellen und einer für sie indifferenten Lösung einen Stoff sich verteilen lassen und das Verteilungsverhältnis mit irgendeiner analytischen Methode bestimmen. O. Warburg und Wiesel[5]) verwendeten

[1]) O. u. R. Hertwig, Unters. z. Morphologie u. Physiol. der Zelle. Heft 5. Jena 1887.

[2]) C. Herbst, Biolog. Zentralbl. **13**, 14 (1893); Mitteil. Zool. Station. Neapel. **16**, 445 (1904).

[3]) J. Loeb, Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906; Biochem. Zeitschr. **15**, 254 (1909); Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909.

[4]) Siehe hierzu auch Kap. 10.

[5]) O. Warburg u. Wiesel, Pflügers Arch. **144**, 465 (1912). Siehe ferner: Dorner, Sitzungsber. Heidelberger Akad. d. Wissensch. B. 1914, 1.

zu diesem Zweck teils das Verfahren von Hedin, indem sie, wie früher (S. 354) beschrieben, die Verminderung der Gefrierpunktserniedrigung einer bestimmten Menge Lösung feststellten, welche durch den Übertritt von gelöstem Stoff in eine bestimmte Menge Blutkörperchen zustandekommt, teils für die physiologisch wirksameren Stoffe die ebenfalls genannte (S. 355) biologische Methode. Sie schüttelten im speziellen gleiche Volumina Gänseblutkörperchen und isotonische Kochsalzlösung, welch letzterer verschiedene „zellösliche" Stoffe, wie einwertige Alkohole, Ketone, Urethane zugesetzt waren, bis das Verteilungsgleichgewicht sich eingestellt hatte, und ermittelten dann den Verlust der Lösung an zellöslichem Stoff. Auf die Weise fanden sie folgende Gleichgewichte:

Zellöslicher Stoff:	innen : aussen
Methylalkohol Äthylalkohol *n*-Propylalkohol Isobutylalkohol Methylurethan Diäthylharnstoff	ca. 0·8 : 1
Gärungsamylalkohol	1 : 1
Isobutylurethan	1 : 1
Methylphenylketon	2 : 1
Phenylurethan	3 : 1

Die Reihenfolge der relativen Zellöslichkeit entspricht derjenigen der relativen Öllöslichkeit. Feinere Unterschiede der Verteilungsverhältnisse kommen auf diese Weise allerdings nicht heraus. Das kann natürlich darauf bezogen werden, dass die Zelle nicht als Ganzes lipoide Phase ist, sondern dass die Lipoide nur einen kleinen Bruchteil der gesamten Zelle ausmachen; würden sie quantitativ noch weiter zurücktreten, als sie es in Wirklichkeit tun, so würde ihr Einfluss auf die Verteilung ganz unmerklich werden können.

Die Plasmahaut ist keinesfalls bloss Lipoidhaut. Ein besonders wichtiger Stoff, für welchen die Plasmahaut permeabel ist, ist bisher von uns nicht gebührend beachtet worden, das Wasser. Gerade dessen Ein- und Austritt bereitet nämlich dem Verständnis Schwierigkeiten, wenn man sich mit der Annahme einer blossen Lipoidhaut als Abschluss der Zelle nach aussen hin begnügen würde. Dass die Annahme einer reinen Ölhaut den Wasseraustausch völlig ausschlösse, ist selbstverständlich; darüber war sich auch Overton klar. Lecithin aber könnte als hydrophiles Lipoid Quellungswasser aufnehmen und von Wasser durchsetzt werden.

Nathansohn[1]) hat jedoch mit Recht darauf hingewiesen, dass wenn

[1]) Nathansohn, Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **39**, 607 (1904). Siehe auch Ruhland, ebenda **46**, 1 (1908).

Lecithin in Wasser quillt, ihm damit gleichzeitig auch die Fähigkeit verloren geht, allein für lipoidlösliche Stoffe durchgängig zu sein; vielmehr erlangt es jetzt auch die Fähigkeit, lipoidunlösliche Substanzen in sich aufzunehmen. Besonders gut lässt sich dies mit Farbstoffen nachweisen; nur ganz trockenes Lecithin, in Benzol gelöst, färbt sich allein mit den lipoidlöslichen Farben, in Gegenwart von Wasser gehen auch die wasserlöslichen und lipoidunlöslichen Farben in das Lecithin. Nathansohn versuchte darum, das Bild, das man sich nach dem Verhalten der Zellen von der Plasmahaut zu entwerfen hat, so zu gestalten, dass es zugleich die Durchlässigkeit für die lipoidlöslichen Verbindungen und für Wasser und die Undurchlässigkeit für alles übrige veranschaulicht; er nimmt an, dass die Plasmahaut eine Art Mosaik sei, in welchem ein Teil der Bausteinchen aus dem unquellbaren, für Wasser also impermeablen, aber lipoiden Cholesterin und der andere Teil aus einem protoplasmatischen Material besteht, welches im allgemeinen die Eigenschaften der typischen Traubeschen semipermeablen Membranen besitzt. Nach dieser Hypothese wäre in der Tat zu begreifen, wenn durch die Zellen allein die lipoidlöslichen Stoffe und ausserdem Wasser passieren können.

Aber auch mit dieser Ergänzung ist den Anforderungen an den Aufbau einer Plasmahaut sicher noch nicht Genüge getan; den zwischen die Lipoidteilchen zwischengeschalteten protoplasmatischen Elementen des Nathansohnschen Plasmahautmosaiks müssen noch weitere und kompliziertere Eigenschaften, als allein die der Semipermeabilität, zuerteilt werden. Denn trotz aller der angeführten Versuche, welche für die Undurchlässigkeit des Gros der Zellen für die ölunlöslichen Stoffe sprechen, können wir nicht annehmen, dass diese Undurchlässigkeit absolut und zu jeder Zeit vorhanden ist. Eine ganz einfache Überlegung lehrt dies, und Overton selbst hat darauf aufmerksam gemacht. Sieht man sich die lange Reihe der Verbindungen durch, welche glatt in die Zelle hinein können, also die Reihe der lipoidlöslichen, so begegnet man fast lauter Stoffen, welche im Haushalt der Zelle keine Rolle, mindestens keine Hauptrolle spielen; durchmustert man dagegen die Verbindungen, für welche die Zellen im allgemeinen sich impermeabel zeigten, so stösst man auf Traubenzucker, Fruchtzucker, Rohrzucker und andere Kohlehydrate, man stösst auf die Aminosäuren und die Säureamide, auf die Salze der organischen Säuren, auf die neutralen Alkali- und Erdalkalisalze, kurz lauter Stoffe, welche als Nährstoffe den Zellen von den Säften zugeführt werden, und welche sich innerhalb der Zellen selbst vorfinden. Also was die Zelle nicht braucht, lässt sie ein, was

sie braucht, wehrt sie ab. Das klingt im ersten Moment so paradox wie möglich, bei genauerem Zusehen erscheint es aber von vornherein selbstverständlich. Die Zellen sind abgegrenzte chemische Systeme, in welchen in bestimmtem Nebeneinander und ebenso bestimmtem Nacheinander (siehe Kap. 14 und 15) viele Komponenten miteinander reagieren. Das ist nur denkbar, wenn einerseits die im Reaktionsmechanismus notwendigen Stoffe daran gehindert werden, durch Diffusion aus dem System auszutreten, und andererseits ein Schutz gegen beliebige Einschwemmungen von aussen, von den Säften her besteht. Deshalb muss die Zelle gegen ihre Umgebung durch eine Hülle geschieden sein, welche Ein- und Austritt der innen und aussen gelösten Stoffe hemmt. Aber umgekehrt darf dies Hemmnis nicht immer und unter allen Umständen bestehen. Die Zelle muss in ihrer Oberfläche Einrichtungen besitzen, um den Import und Export ihrer Bedarfs- und Abfallstoffe von sich aus zu regulieren, sie muss den Stoffen, für die sie sich im diosmotischen Experiment als undurchgängig erweist, doch irgendwann und irgendwie eine Passage gewähren, weil es ihre Nährstoffe sind; der Zustand, wie ihn das diosmotische Experiment aufweist, kann nicht die Norm oder nicht die ganze Norm bedeuten.

Daraus folgt aber wiederum, dass die Plasmahaut auch mehr sein muss, als eine einfache Lipoidhaut; denn wie sollten wir uns an diese allein komplizierte Regulationsvorrichtungen gebunden denken? Die Theorie von der lipoiden Natur der Plasmahaut bedarf also auch aus diesem Grunde einer Ergänzung, und Nathansohn ergänzte sie so, dass er durch die Annahme der vorher genannten protoplasmatischen Flächenstücke, die neben den Lipoidelementen in der Plasmahaut enthalten seien, sowohl der Permeabilität für Wasser Rechnung trug, als auch der regulierbaren, oder wie wir sie nennen wollen, „physiologischen Permeabilität“, welche im Gegensatz zu der „physikalischen Permeabilität“ infolge answählender Löslichkeit eine Eigenschaft des lebenden aktiven Protoplasten ist, ein Substrat gab.

Dies Fazit ist für manche der Anlass gewesen, die Lipoidtheorie ganz über Bord zu werfen — denn was soll auch die Lipoidhaut, wenn die Zelle doch jederzeit von sich aus importieren kann, was ihr beliebt? — es ist auch der Anlass dafür, dass immer wieder der Versuch gemacht wird, die Ergebnisse des osmotischen Experiments durch andersartige, namentlich chemische Versuche zu widerlegen. Aber wie diese auch ausfallen mögen, das alte Dilemma bleibt; denn wiese man chemisch die Durchlässigkeit der Zellen für noch alles Mögliche, für

Zucker, für Salze und anderes nach, so stände man doch wieder vor der Frage: Warum zeigt denn das diosmotische Experiment Undurchlässigkeit für diese an, wo es doch klipp und klar die Durchlässigkeit für so viele andere Stoffe demonstriert? Wir befinden uns hier also gegenüber einem interessanten und äusserst wichtigen Problem, auf das hier nur erst kurz hingewiesen ist, auf das wir aber noch einmal ausführlicher zurückkommen werden (S. 438).

Permeabilität und Oberflächenspannung. Overton stellte seine Lipoidtheorie auf, als er bemerkte, dass ein weitgehender Parallelismus zwischen Permeabilität und relativer Löslichkeit in fetten Ölen und in Lipoiden besteht. J. Traube[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass es auch noch andere Eigenschaften der gelösten Stoffe gibt, welche ihrer Fähigkeit, die Zellen zu durchdringen, parallel gehen. In erster Linie führte er den Einfluss der Stoffe auf die Oberflächenspannung von Wasser gegen Luft an. In der Tat, betrachten wir jetzt, wo wir die physiologischen Eigenschaften der Zellen zum Vergleich heranziehen können, noch einmal die Tabelle S. 210, so erkennen wir, dass Verbindungen, welche im allgemeinen nicht merklich permeieren, wie die Hexite, Hexosen, Disaccharide, Aminosäuren, oberflächeninaktiv sind, dass langsam eindringende, wie zweiwertige Alkohole oder Säureamide, schon kapillaraktiver sind, als die eben genannten, und dass die grosse Fähigkeit der einwertigen Alkohole, der Aldehyde, Äther, Ester organischer Säuren u. a., die Zellen zu durchdringen, Hand in Hand mit starker Oberflächenaktivität geht. Wie ferner die Oberflächenaktivität in homologen Reihen mit der Länge der Kohlenstoffkette zunimmt, so sahen wir in entsprechender Weise z. B. bei den Fettsäuren auch die Fähigkeit anwachsen, in Zellen hineinzugehen. Endlich tritt auch der Parallelismus zwischen der geringen oder auch mangelnden Oberflächenaktivität der anorganischen Säuren und Basen sowie der anorganischen und organischen Neutralsalze und ihrem geringen Durchdringungsvermögen in mehreren Fällen deutlich zutage. Nehmen wir noch hinzu, dass der Oberflächenanreicherung an die Grenze Wasser—Luft oft die Oberflächenanreicherung an die Grenze zwischen Luft und flüssige oder feste Stoffe, wie etwa Tierkohle, Glaspulver oder Seide entspricht (S. 213), so wird die Bedeutung des Traubeschen Hinweises ohne weiteres einleuchten.

Ein weiterer Einfluss, welchen wasserlösliche Stoffe auf die Eigenschaften ihrer Lösungen ausüben, und welchem nach J. Traube die

[1]) J. Traube, Pflügers Arch. **123**, 419 (1008); Verhandl. d. d. physik. Ges. **10**, 880 (1909); Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 86 (1909).

Permeabilität bis zu einem gewissen Grade symbat ist, ist die Verringerung der Löslichkeit, welche ein zweiter mit in der wässerigen Lösung befindlicher Stoff erfährt. Auch dieser Parallelismus ist aus einer früher angeführten Tabelle über die Löslichkeitsverminderung bei Li_2CO_3 durch organische Nichtleiter deutlich zu ersehen (S. 348). Dort wurde auch gesagt, dass ebenfalls die Löslichkeit der hydrophilen Kolloide in ähnlicher Weise von den organischen Nichtleitern beeinträchtigt wird; näheres hierüber wird noch weiterhin (S. 458) mitgeteilt werden.

Aus der Existenz dieser von Traube hervorgehobenen Beziehungen wäre zu folgern, dass die von Overton entwickelte Lösungstheorie der Permeabilität nicht die einzig mögliche Theorie ist, sondern dass offenbar verschiedene Erklärungsprinzipien zu Gebote stehen, unter denen die Wahl nach dem Motiv der grössten Reichweite zu treffen wäre. Natürlich taucht zugleich von vornherein die Frage nach dem inneren Zusammenhang dieser verschiedenen physikochemischen Eigenschaften — relativer Löslichkeit im organischen Lösungsmittel, Oberflächenaktivität, Grösse der Löslichkeitsbeeinflussung — auf, eine Frage, die aber schon deshalb hier nicht weiter erörtert zu werden braucht, weil die physikalische Chemie eine klare Antwort darauf doch noch nicht zu geben vermag; auf die Schwierigkeiten, welche aus diesen Beziehungen für die klassische Lösungstheorie erwachsen, wurde, namentlich was den Einfluss der Salze anlangt, übrigens schon mehrfach (S. 310 und 322) und seit langem[1]) hingedeutet.

J. Traube erblickt nun den hauptsächlich beim Übertritt der Stoffe in die Zellen wirkenden Faktor in der Oberflächenaktivität oder, wie er es nennt, im „Haftdruck“ der Stoffe. Diesen Begriff leitet er aus dem früher (S. 202) verwendeten Gibbs-Thomsonschen Theorem her: je mehr ein Stoff die Oberflächenspannung seiner Lösung erniedrigt, umso mehr muss er sich in ihrer Oberfläche ansammeln; umso weniger fest haftet er also in der Lösung, umso kleiner ist sein „Haftdruck“. Den Zusammenhang zwischen Haftdruck und Permeabilität stellt sich Traube danach folgendermassen vor:

An der Grenze zwischen Lösung und Protoplasma werden sich die Stoffe nach Massgabe ihres Haftdruckes ansammeln, am reichlichsten die mit geringem Haftdruck, am wenigsten die mit grossem Haftdruck. Die Stoffe mit geringem Haftdruck an Wasser haben dann „naturgemäss eine weit grössere Chance, von der zweiten Phase (Protoplasma) aufgenommen zu werden, als Stoffe mit grossem Haftdruck“[2]). Man ver-

[1]) Höber, Physik. Chemie d. Zelle u. d. Gewebe. 1. Aufl. 1902. Kap. 8.

[2]) J. Traube, Biochem. Zeitschr. 54, 307 (1913).

steht also „in überraschend einfacher Weise", dass die Stoffe in ihrer Fähigkeit, in die Zellen einzudringen, in der charakteristischen Art differieren. Folgen wir zunächst Traube bloss so weit, so können wir hinzusetzen, dass mit der gleichen überraschenden Einfachheit die Lösungsmitteltheorie die Existenz der gleichen Abstufungen in der Permeabilität erklärt. Nun führt Traube aber weiter aus, dass die Haftdrucktheorie auch ohne Schwierigkeiten erkennen lässt, dass die Zucker und Salze mit ihrem grossen Haftdruck, wenn auch eben infolge dieses grossen Haftdrucks nur langsam, eindringen werden, während die Lipoidtheorie zu ihrer Stütze wegen der Lipoidunlöslichkeit dieser Stoffe einer besonderen Krücke bedarf, der Annahme der „physiologischen Permeabilität", um diesen physiologisch wertvollen Stoffen Eingang in die Zellen zu verschaffen. Diese Auffassung Traubes halte ich nicht für richtig. In den vorangegangenen ausführlichen Besprechungen wurde mehrfach zu zeigen versucht, dass sich die Zellen erstens osmotisch wie impermeabel gegen die „lipoidunlöslichen" Stoffe, wie die Zucker und Salze, verhalten, nicht bloss wie schwer permeabel; dafür wurden z. B. die lang anhaltenden osmotischen Schrumpfungen und Schwellungen von Muskeln in hyper- und hypotonischen Salzlösungen (S. 387) oder die Unempfindlichkeit der Atmung intakter Gänseblutkörperchen gegen das innerhalb des Protoplasmas atmungshemmende Bariumchlorid (S. 371) angeführt; zweitens wurde auf die grossen und andauernden chemischen Differenzen in dem Gehalt an anorganischen Salzen bei Muskeln und Blutkörperchen im Verhältnis zu Serum und Lymphe hingewiesen (S. 370 u. 388), auch die Speicherung von Säuren und Salzen im Zellsaftraum vieler lebender Pflanzenzellen spricht für die Impermeabilität des Protoplasmas; drittens deuten auch die angegebenen Beziehungen zwischen Kohlrauschscher Leitfähigkeit und innerer Leitfähigkeit der Zellen (S. 380 u. 390) auf Impermeabilität. Wollte man trotzdem Traube einräumen, dass die Grenze zwischen Zellinhalt und Zellumgebung zwar eine Barriere, aber immerhin kein unübersteigbares Hindernis bildet, so müsste man Anordnungen in den Zellen postulieren, welche die natürlichen Konzentrationsgefälle immer wieder herstellen, welche den Ausgleich der Salze wieder rückgängig machen, welche die aus dem Zellsaft entweichenden Stoffe wieder hereinholen u. a., kurz man müsste eine Zellaktion annehmen, die doch wieder ein Seitenstück zu der „physiologischen Permeabilität" bildete. Die Haftdrucktheorie bietet also in diesem Punkte vor der Lipoidtheorie keinerlei Vorzüge. Dass der Haftdruck von Traube allein nicht genügt, um die Verteilung der Stoffe auf Protoplasma und Medium zu erklären, das geht vollends aus dem gewaltigen Unterschied in der Verteilung hervor,

welcher zwischen lebenden und toten Zellen existiert. Die Änderung in der Verteilung beim Absterben lehrt, wie trotz der Grösse ihres Haftdruckes an Wasser die „lipoidunlöslichen“ kapillarinaktiven Stoffe spielend leicht den kurzen Weg ins Protoplasma hinein zurücklegen, ebenso wie der gelöste Inhalt der Zellen nunmehr exosmiert. An der Kapillaraktivität der Stoffe hat sich durch den Tod nichts geändert, aber die Phasengrenze hat eine andere Beschaffenheit angenommen; die normale Zelle ist eben nicht einem Schwamm aus adsorbierendem Material zu vergleichen, sondern eher einem Sack, gefüllt mit dem Protoplasma, oder einem Tropfen von besonderem Lösungsvermögen. Der Tatsache der Änderung in der Durchlässigkeit durch den Tod trägt die Hypothese des Plasmahautsacks aus leicht veränderlichem Material am besten Rechnung; wir werden auch bald Beobachtungen kennen lernen, die dafür sprechen, dass, ähnlich wie durch das Absterben in irreversibler, auch durch Reiz die Permeabilität in reversibler Weise zunimmt. Es soll hiermit nicht gesagt sein, dass das Plasmahautmaterial unbedingt Lipoid sein muss; nach Traubes wichtigen Hinweisen allgemein physikochemischer Natur könnten vielleicht auch andere Grenzflächenstoffe in Betracht kommen, jedoch existieren bisher keinerlei systematische Erfahrungen über die Permeabilität lipoidfreier Grenzmembranen, welche eine bestimmte Annahme in anderer Richtung rechtfertigen[1]).

Es sind nun hier noch einige weitere Dinge zu erörtern, welche Traube mit besonderem Nachdruck zugunsten seiner Theorie im Vergleich mit der Lipoidtheorie in die Wagschale geworfen hat. Wir sahen (S. 408), dass die kapillaraktiven lipoidlöslichen Stoffe oberhalb gewisser Konzentrationen hämolysieren. Traube findet nun in der Grösse der einzelnen hämolytischen Grenzkonzentrationen eine Bestätigung eines von ihm früher[2]) gefundenen Gesetzes, welches besagt, dass bei den Gliedern einer homologen Reihe kapillaraktiver Stoffe sich in den „isokapillaren“ Lösungen die molekularen Konzentrationen verhalten, wie $1 : 3 : 3^2 : 3^3 \ldots$. (Siehe auch S. 211.)

---

[1]) Anm. bei der Korrektur: Nach den Untersuchungen von Adrian Brown [Annals of Botany 21, 79 (1907); Proceed. Roy. Soc. Ser. B. 81, 82 (1909)], von H. Schroeder [Flora 2, 186 (1911), auch Centralbl. f. Bakteriol. II 28, 492 (1910)] und von Shull [Botanical Gazette 56, 169 (1913)] ist die tote, wesentlich aus Cellulose bestehende Samenhülle vieler Pflanzen in ihrer Durchlässigkeit für verschiedene chemische Verbindungen der Plasmahaut der lebenden Pflanzen ausserordentlich ähnlich. Shull hat in seinen kürzlich veröffentlichten Versuchen die Samenhülle von Xanthium isoliert und an kleinen Endosmometern als Membran verwendet; eine Fortsetzung dieser Studien wäre von höchstem Interesse.

[2]) J. Traube, Liebigs Ann. 265, 27 (1891).

Als eine Äusserung dieses Gesetzes bei biologischen Vorgängen führt Traube z. B. die Hämolysen von Führer und Neubauer (S. 408) an, deren Ergebnis hier noch einmal wiedergegeben sei:

	Hämolyt. Grenzkonzentr. in Molen pro Liter	Quotient
Methylalkohol	7·34	
Äthylalkohol	3·24	2·3
n-Propylalkohol	1·08	3·0
n-Butylalkohol	0·318	3·4
n-Amylalkohol	0·091	3·5
n-Hexylalkohol	0·034	2·7
n-Heptylalkohol	0·012	2·8
n-Oktylalkohol	0·004	3·0

Danach verdreifachen sich in der Tat ungefähr die hämolytischen Konzentrationen von Glied zu Glied, so wie nach dem Kapillargesetz von Traube sich auch die Konzentrationen isokapillarer Lösungen verdreifachen. Traube nimmt deshalb als allgemein geltend an, dass isokapillare Lösungen gleiche physiologische Wirkung haben. Prüft man diesen Schluss aber an Hand von weiteren Hämolyseversuchen, so findet man, dass er durch die Tatsachen nicht überall bestätigt wird. Nach Versuchen von Traube[1]) selbst ergab sich z. B. folgendes:

	Hämolytische Grenzkonzentration in Molen pro Liter	Kapillare Steighöhe bei 17°
Äthylurethan	1·22	62·5
Methylacetat	4·30	55·0
Äthylalkohol	4·1	49·7
Propylalkohol	1·40	49·1
i-Amylalkohol	0·175	43·2

Traube gab darum seiner Vorstellung von den osmotischen Vorgängen bei den Zellen eine erweiternde Fassung[2]): Für die Verteilung eines Stoffes zwischen Zelle und Zellumgebung kommt es nicht bloss auf den Haftdruck des Stoffes im Wasser an, sondern auch auf den Haftdruck an den Bestandteilen des Protoplasmas; zu ausgesprochener Fähigkeit, in die Zellen einzudringen, gehört nicht bloss geringer Haftdruck am Wasser, sondern auch grosser Haftdruck an Zellstoffen, und da nun „eine gewisse Reziprozität zwischen dem Haftdruck in Wasser und in

[1]) J. Traube, Biochem. Zeitschr. **16**, 371 (1908). Ähnliche Abweichungen siehe bei Kisch, Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **1**, 60 (1914), ferner Führer, Zeitschr. f. Biol. **57**, 465 (1912).

[2]) J. Traube, Pflügers Arch. **123**, 421 (1908); Biochem. Zeitschr. **24**, 323 (1910); siehe dazu auch Höber, Physikal. Chemie der Zelle. 3. Aufl. 1911 S. 329.

Lipoiden besteht“[1]), so ist nicht zu verwundern, dass „die Versuche über die Wirkung lipoidlöslicher Stoffe an den roten Blutkörperchen nicht zu dem anfangs erwarteten Ergebnis führten“[2]); denn im Gegensatz zu den „Pflanzenzellen, bei denen die Lipoide zurücktreten, ist bei den Blutkörperchen der Haftdruck gegenüber den Lipoiden neben dem Haftdruck gegenüber dem Wasser zu berücksichtigen“[3]). Wie weit hiermit von Traube selbst eine Brücke zu der von ihm abgelehnten Lipoidtheorie geschlagen ist, bedarf nicht weiterer Erörterung. Nur das sei noch betont, dass für die Gegensätzlichkeit in bezug auf den Gehalt der Oberfläche von Pflanzenzellen und Blutkörperchen an Lipoiden kein Beweis existiert, dass, wie wir gleich sehen werden, das Kapillargesetz auch bei den Pflanzenzellen Ausnahmen erleidet, und dass, wie die eben (S. 417) vorangegangenen Erörterungen lehrten, keine Zelle, auch die Pflanzenzelle nicht, sich so verhält, als ob es bloss auf den Haftdruck an dem umgebenden Wasser ankäme, und als ob die Unterschiede in den Kapillaraktivitäten der wässerigen Lösungen allein alle Erscheinungen der Permeabilität erklärlich machten.

Was die erwähnten Versuche an den Pflanzenzellen anlangt, so handelt es sich darum, dass durch Czapek[4]) diejenigen Konzentrationen in Wasser gelöster Stoffe festgestellt wurden, bei denen aus den Zellen einer grösseren Zahl höherer Pflanzen, namentlich aus den Mesophyllzellen von Echeveria, Gerbstoff exosmierte. Die Versuche sind also mit den Hämolysen zu vergleichen, bei welchen auch die Grenzkonzentrationen für den Austritt einer normalen Komponente, des Blutfarbstoffs, aufgesucht wurden. An den die Grenzkonzentrationen enthaltenden Lösungen stellte Czapek mit Hilfe seines Kapillarmanometers (S. 202) die Oberflächenspannung fest. Die folgende, nach den Angaben von Czapek von mir zusammengestellte Tabelle[5]) enthält die gefundenen Oberflächenspannungen, bezogen auf Wasser gleich 1.

Die Gerbstoffexosmose beginnt also in vielen Fällen, wenn durch Zusatz der wirksamen Stoffe die Oberflächenspannung bis auf 68% des Wasserwertes herabgedrückt ist. Aber von einer allgemeinen Gesetzmässigkeit, die nach Traube „die vortrefflichste Bestätigung“ der Haftdrucktheorie bildete, kann nicht gut die Rede sein, da, wie die

[1]) J. Traube, Biochem. Zeitschr. **54**, 311 (1913).

[2]) J. Traube, Pflügers Arch. **140**, 126 (1911); auch **132**, 531 (1910).

[3]) J. Traube, Biochem. Zeitschr. **54**, 315 (1913).

[4]) Friedrich Czapek, Ber. d. deutsch. botan. Gesell. **28**, 159 u. 480 (1910); Methode zur direkten Bestimmung der Oberflächenspannung der Plasmahaut von Pflanzenzellen. Jena 1911.

[5]) Siehe dagegen die Tabelle von J. Traube, Pflügers Arch. **153**, 287 (1913).

	Relative Oberflächenspannung bei beginnender Gerbstoffexosmose
Einwertige Alkohole (Methyl-Amyl)	0·64—0·7
Äthyläther	0·67
Ketone	0·68—0·72
Äthylacetat	0·69
Methylacetat	0·74
Äthylurethan	0·68
Diacetin	0·67
Chloroform	0·98
Chloralhydrat	0·94
Acetonitril	0·82
Nitromethan	0·89
Äthylenglykol	0·92
Glyzerin	1

Tabelle zeigt und auch von Vernon[1]) schon hervorgehoben wurde, die Exosmose öfter bereits bei erheblich grösseren Oberflächenspannungen beginnt. Die abweichenden Werte für Chloroform und Chloralhydrat sollen nach Traube[2]) nun freilich scheinbare Ausnahmen sein, herrührend von Verdampfung an der Oberfläche Wasser—Luft und dadurch bedingte Fälschung der Oberflächentensionswerte[3]). Es mag auch zugegeben werden, dass die verhältnismässig niedrige Giftschwelle für das Acetonitril auf toxische Nebenwirkungen zu beziehen ist. Aber dann bleiben immer noch Nitromethan, Äthylenglykol und Glyzerin, deren Verhalten Hilfsannahmen erfordert. Denn Nitromethan wirkt nach Overton[4]) reversibel (narkotisch), und Äthylenglykol sowie Glyzerin sind chemisch nicht minder indifferent, als die Alkohole oder Urethane, Glyzerin wirkt nach Overton auf Pflanzenzellen auch narkotisch wie diese, und doch fallen hier die Grenzwerte der Oberflächenspannung so stark aus der Reihe heraus. Trotzdem ist ohne weiteres einzuräumen, dass sehr bemerkenswerte Beziehungen zwischen Exosmose und Oberflächenaktivität vorhanden sind. Nur daran ist zu zweifeln, dass Cytolyse und relative Öllöslichkeit weniger symbat sind, als Cytolyse und Haftdruck[5]).

[1]) Vernon, Biochem. Zeitschr. **51**, 1 (1913).

[2]) J. Traube, Pflügers Arch. **153**, 307 (1913).

[3]) Diese Deutung ist fraglich, weil auch für den ausserordentlich leicht verdampfenden Äther von Czapek der Wert 0·67 gefunden wurde, und weil bei der Messung mit dem Kapillarmanometer wohl überhaupt die Verdunstung weniger leicht zu Störungen führt, als bei Traubes Methode der Messung der Tropfengrösse. Der abweichende Wert für Chloralhydrat dürfte wohl eher auf dessen Aldehydnatur zu beziehen sein.

[4]) Overton, Studien über Narkose. Jena 1901.

[5]) Bei dieser Gelegenheit sei noch erwähnt, dass Traube seine Haftdrucktheorie auch zu einer Erklärung der Neutralsalzwirkungen (siehe S. 309) heran-

Verweilen wir zunächst nun noch weiter bei den Versuchen von Czapek, weil ihr Autor aus ihnen einige interessante Schlussfolgerungen gezogen hat, die zwar noch keineswegs überzeugend sind, hier aber doch erwähnt werden müssen. Czapek ist nämlich der Meinung, dass in der Mehrzahl der Versuche bei der Konzentration der wirksamen Stoffe, welche den Wert 0·68 der Oberflächenspannung gegen Luft ergibt, die Gerbstoffexosmose aus den Pflanzenzellen deshalb eintritt, weil bei dieser Konzentration Lösung und Protoplasma die gleiche Oberflächenspannung haben. Dieser Folgerung liegt offenbar die Meinung zugrunde, dass, wenn zwei zunächst nicht miteinander mischbare Flüssigkeiten durch Zusatz einer dritten Substanz mischbar werden, dies darauf beruhe, dass die Spannung an der gemeinsamen Grenzfläche gleich Null geworden ist. Man mag nun dieser Auffassung zunächst zustimmen oder nicht, jedenfalls konstatierte Czapek in deren Verfolgung weiter, dass Gerbstoffexosmose auch eintritt, wenn die Oberflächenspannung von Emulsionen von Tributyrin, Natriumoleat, Rizinolein, Cholesterin oder Lecithin durch genügende Konzentrierung den Wert 0·69 erreicht hat, er konstatierte ferner, dass bei den Glyzeriden der ungesättigten Fettsäuren, wie Triolein, Rizinolein, Linolein der Wert 0·68 überhaupt der Minimalwert ist, der durch weitere Konzentrierung nicht unterschritten werden kann, und zog daraus und im Zusammenhang mit der bekannten Tendenz der Öle zur Bildung von Oberflächenhäutchen den Schluss, dass die Grenzmembran der Protoplasten bei den höheren Pflanzen eine Ölhaut sein müsse. Man kann diese Folgerung zugunsten der Lipoidtheorie aus verschiedenen Gründen beanstanden; schon Overton sprach sich gegen die Öle als Oberflächenkomponenten der Protoplasten wegen ihrer Verseifbarkeit aus, Vernon machte (loc. cit.) Einwendungen gegen die Exaktheit und Konstanz der von Czapek angegebenen Spannungswerte, vom Standpunkt der Theorie der Lipoide als Lösungsmittel sind ebenfalls Zweifel möglich. Ferner ist zu bedenken, dass die Differenz der

---

gezogen hat; jedoch spielen hier sicherlich auch noch die elektrischen Eigenschaften der Ionen eine Rolle, wie sich namentlich in der früher (S. 322) besprochenen Umdrehung der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit in Gegenwart von $H+$ und OH^- äussert. Dass die Zusammenhänge zwischen Haftdruck bzw. Oberflächenaktivität und anderen physikochemischen (und physiologischen) Erscheinungen keine direkten oder eindeutigen sind, ergibt sich schon aus folgender Zusammenstellung:

Oberflächenaktivität:

$SO_4 < Cl < Br < J$; Rohrzucker < Glykol < Äthylalkohol

Löslichkeitserniedrigung:

$SO_4 > Cl > Br > J$; Rohrzucker < Glykol < Äthylalkohol. (Siehe auch S. 348.)

Grenzflächenspannungen zweier Flüssigkeiten gegen Luft nicht gleich der Spannung an der gemeinsamen Grenzfläche der beiden Flüssigkeiten zu sein braucht. Die Hypothese von Czapek bedarf also zum mindesten weiterer Prüfung. Czapek selbst versuchte neuerdings hierzu beizutragen, indem er durch B. Kisch[1]) die Grenzkonzentrationen feststellen liess, bei denen aus den Zellen niederer Pflanzen, aus Hefezellen, ein Zellstoff, die Invertase, exosmiert. Es ergab sich, dass für einwertige Alkohole und Ketone hier die Grenzkonzentration erst erreicht ist, wenn die Oberflächenspannung des Wassers von 1 auf 0·5 herabgedrückt ist. Danach müsste angenommen werden, dass die Oberflächenspannung der Hefeprotoplasten niedriger ist, als die der höheren Pflanzenzellen, und Kisch folgert entsprechend, dass bei der Hefe nicht Oleine die Plasmahaut formieren könnten, sondern vielleicht Cholesterin und Lecithin, weil deren konzentrierte Emulsionen eine Oberflächenspannung gegen Luft von ungefähr 0·5 haben. Irgendwelche weiteren Anhaltspunkte werden dafür aber nicht gegeben, und das eben geäusserte Bedenken gegen die Schlussfolgerung, dass bei zwei Flüssigkeiten, deren Grenzflächenspannung gegen Luft gleich ist, die gegenseitige Grenzflächenspannung gleich Null ist, gilt auch hier.

Kehren wir nun noch einmal zur Haftdrucktheorie von Traube und zu ihrer Stellung zur Lipoidtheorie zurück. Traube wirft der letzteren besonders zwei Dinge wiederholt vor[2]): erstens dass manche Farbstoffe leicht die lebenden Zellen passierten, ohne lipoidlöslich zu sein, und zweitens, dass die lipoidlöslichen Stoffe nach Massgabe ihrer Lipoidlöslichkeit und Kapillaraktivität Giftwirkungen auch da entfalteten, wo die Beteiligung der Zell-Lipoide unwahrscheinlich oder gar ausgeschlossen sei.

Was das Verhalten der Farbstoffe und dessen Widersprüche mit der Lipoidtheorie anlangt, so wird davon sogleich ausführlich die Rede sein; an dieser Stelle ist nur zu sagen, dass das physiologische Verhalten der Farbstoffe bisher weder zugunsten noch zuungunsten der Haftdrucklehre ausgenutzt werden kann, weil jede systematische Untersuchung der Oberflächenaktivität der Farbstoffe leider überhaupt noch mangelt. Man weiss also noch nicht, wie weit relative Lipoidlöslichkeit und Haftdruck der Farbstoffe einander zugeordnet sind.

Der zweite Einwand von Traube erledigt sich aus folgendem Grunde: Traube hat, wie wir (S. 348) sahen, u. a. gezeigt, dass, wenn

[1]) B. Kisch, Biochem. Zeitschr. **40**, 152 (1912).

[2]) Siehe besonders J. Traube, Pflügers Arch. **140**, 109 (1911) u. Biochem. Zeitschr. **54**, 305 (1913).

die Löslichkeit schwerlöslicher Stoffe durch Zusatz von organischen Nichtleitern verringert wird, das Mass dieser Wirkung parallel der Oberflächenaktivität zunimmt, dass also z. B. Äthylalkohol die Löslichkeit stärker verringert als Glyzerin. Es ist selbstverständlich möglich, dass diese Wirkung auch innerhalb von Zellen zur Geltung kommen kann, dass also z. B. die als Narkose bezeichnete Vergiftung durch gewisse organische Nichtleiter auf Ausfällung oder dergleichen beruht. Dieser Vorgang brauchte dann mit den Zell-Lipoiden an sich gar nichts zu tun haben. Was sich für solch eine Theorie der Giftwirkungen, speziell der Narkose, anführen lässt, wird auch noch zur Sprache kommen. (Kap. 9). Aber hier ist nicht von Vergiftung die Rede, sondern von Permeabilität, und wir haben vorerst nur abzuwägen, ob sich die Erscheinungen der Permeabilität besser vom Standpunkt Overtons oder von demjenigen Traubes aus erklären lassen. Wir sahen, dass beide Hypothesen ihre Mängel haben; als einen Vorzug der Lipoidtheorie würde ich meinen, vor allem anführen zu müssen, dass die semipermeablen Eigenschaften der Protoplasten bisher leichter im Bilde der Lipoidtheorie zu verstehen sind (s. S. 417). Zudem rekurriert ja auch Traube wiederholt auf den Haftdruck an den Lipoiden. Einheitlichkeit in der Auffassungsweise verschiedener Zellvorgänge kann nicht massgeblich für die Entscheidung sein; die an sich natürlich stets berechtigten Versuche, mehrere physiologische Prozesse von ein und derselben Basis aus zu erklären, sind ja auch schon allzu oft gescheitert. Ich glaube also, dass weder aus sachlichen noch aus Opportunitätsgründen die Haftdrucktheorie gegen die Lipoidtheorie in der Art ausgespielt werden sollte, wie es vonseiten Traubes geschieht[1]).

Die Plasmahaut als Eiweissmembran. Von einigen Forschern, z. B. von Pfeffer, Bottazzi, Lepeschkin, Lillie, Robertson, wird angegeben, dass Eiweisskörper als Baumaterial der Plasmamembran in Betracht zu ziehen seien. Nicht dass sich bei einem von ihnen diese Ansicht zu einer Eiweisstheorie der Plasmahaut nach Analogie der Lipoidtheorie verdichtet hätte; sondern soweit sich die Ansicht auf bestimmte Beobachtungen gründet, werden diese vielmehr in der Art angeführt, dass sie gegen eine ausschliessliche Beteiligung der Lipoide an der Plasmahautzusammensetzung sprechen sollen.

In letzter Zeit ist besonders Lepeschkin[2]) auf Grund von Versuchen und im Anschluss an ältere Beobachtungen von Pfeffer[3]) über

[1]) Zur Lipoidtheorie siehe auch noch die Versuche v. Loeb u. Beutner, Kap. 12.

[2]) Lepeschkin, Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 29, 247 (1911).

[3]) Pfeffer, Pflanzenphysiologie 2. Aufl. II, 343 Anm.

die Koagulierbarkeit der Plasmahaut dafür eingetreten, dass in der Plasmahaut ein Gemisch von Eiweiss und Lipoid vorliege. Die Versuche erscheinen mir jedoch nicht hinreichend beweiskräftig. Für die Anwesenheit von Eiweiss in der Zelloberfläche führt nämlich Lepeschkin erstens an, dass gut wasserlösliche Eiweissfällungsmittel, wie z. B. Äthylalkohol, Aceton oder Chloralhydrat, Hühnereiweiss bei ungefähr der gleichen Konzentration zur Koagulation bringen, wie sie, als Symptom der Plasmahautkoagulation, unregelmässige Konturen an den Zellsaftvakuolen von Pflanzenzellen, sowie Verlust von deren selektiver Permeabilität hervorrufen. Da aber Lepeschkin zugleich anführt, dass bei denselben Konzentrationen auch das Plasma erstarrt und körnig wird, so kann man doch nur von einem allgemeinen Zelltod sprechen, der möglicherweise primär von Eiweisskoagulation im Zellinnern herrührt und erst sekundär sichtbare Veränderungen der Plasmahaut verursacht. Zudem können auch die Lipoide als kolloide Stoffe ähnlich den Eiweisskörpern zur Flockung gebracht werden (siehe S. 308, ferner S. 326)[1]).

Durch eine zweite Versuchsserie glaubt Lepeschkin sodann speziell die Anwesenheit eines Gemisches von Eiweiss und Lipoid in der Protoplastenoberfläche beweisen zu können. Wenn nämlich nach seinen Angaben Hühnereiweiss und die Plasmahaut durch die angegebenen leicht wasserlöslichen organischen Stoffe bei der gleichen Konzentration koaguliert werden, so ergibt die Anwendung schwer wasserlöslicher, aber gut öllöslicher Stoffe, wie Äther, Chloroform, Benzol, Thymol, ein ganz anderes Verhalten. Diese, bzw. Gemische von ihnen mit Äthylalkohol bewirken nämlich schon in erheblich geringerer Konzentration Koagulation der Plasmahaut, als sie Eiweiss ausfällen, und zwar in umso geringerer Konzentration, je grösser ihre Löslichkeit in Öl. Lepeschkin folgert daraus, dass durch die Anreicherung der Fällungsmittel im Lipoid der Plasmahaut die Bedingungen für die Ausfällung des Plasmahauteiweisses gegenüber denjenigen in einer einfachen Eiweisslösung begünstigt sind. Auch dieser Schluss ist insofern anfechtbar, als hier ebenso gut adsorptive Anreicherungen an die Struktur der Plasmahaut für die verstärkte Wirkung das massgebende sein dürften (siehe Kap. 9).

Trotzdem wird man wohl das richtige treffen, wenn man annimmt, auch ohne es direkt beweisen zu können, dass die Eiweisskörper als

[1]) Koagulationen in der Plasmahaut, welche durch Schwermetallsalze erzeugt werden, sind kein Beweis für die Anwesenheit von Eiweiss, da die Lipoide durch diese Salze ebenfalls koaguliert werden [siehe Porges und Neubauer, Biochem. Zeitschr. 7, 152 (1907)].

wesentliche Protoplasmakomponenten auch am Aufbau der Plasmahaut als Zellorgan mit teilnehmen. Denn es kann als völlig ausgeschlossen gelten, dass die Plasmahaut eine einfache Lipoidmembran darstellt; dazu sind schon die Import- und Exportleistungen der Zelle viel zu komplizierte (s. besonders S. 414). Eine gewisse Stütze für die Annahme der Gegenwart von Eiweiss in den strukturierten Teilen der Protoplasten kann man vielleicht in den Analysen der Zellstromata erblicken. Pascucci[1]) fand z. B., dass die Stromata der Blutkörperchen zu einem Drittel aus Lipoiden, zu zwei Dritteln aus Eiweiss zusammengesetzt sind. Und Neufeld und Händel[2]) zeigten, dass die lipoidlösenden Hämolytika, wie Saponin und Solanin (siehe S. 409), die Zellen nicht völlig auflösen, sondern Stromareste als Schatten übriglassen, während Hämolytika, welche ausser den Lipoiden auch Eiweisskörper in Lösung bringen, wie die gallensauren Salze, die Zellen völlig zum Verschwinden bringen. Falls man also in den Stromata auch Trümmer der Plasmahaut erblicken will, so kann man diese Versuche mit zugunsten von deren komplexen Bau anführen.

Vitalfärbung. Die Versuche über die vitale Färbbarkeit der Zellen sind seit Jahrzehnten mit in den Dienst der Frage nach dem Mechanismus der physiologischen Stoffaufnahme gestellt worden. Das recht beträchtliche Tatsachenmaterial, welches sich im Laufe der Zeit angesammelt hat, bringe ich erst hier, nach der Erörterung der hauptsächlichsten Theorien der Zellpermeabilität zur Sprache, weil im Augenblick die Erfahrungen über die Vitalfärbung nicht mit einer der genannten Theorien zur Deckung zu bringen sind. Es ist gegenwärtig überhaupt besonders schwierig, die zahlreichen Beobachtungen bei der Vitalfärbung unter einheitlichen Gesichtspunkten für die Denkökonomie kurz zusammenzufassen, da stark divergente Auffassungen über wesentliche Vorgänge vorgebracht sind und noch in Diskussion stehen, und da sich grosse Lücken im Beobachtungsmaterial immer störender geltend machen. Ursprünglich schien es allerdings, als würden die ausgedehnten Farbstudien, welche Overton[3]) zur Klärung des Mechanismus der Zellpermeabilität unternahm, einen Eckpfeiler für die erste Theorie der physiologischen Stoffaufnahme, für die von Overton aufgestellte Lipoidtheorie, bilden können. Aber gerade vonseiten mancher Farbexperimentatoren sind die allerschärfsten Angriffe gegen die Lipoidtheorie gerichtet worden,

[1]) Pascucci, Hofmeisters Beiträge **6**, 543 (1905).

[2]) Neufeld u. Händel, Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt **28**, 572 (1908).

[3]) Overton, Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik. **43**, 669 (1900); siehe auch Pflügers Arch. **92**, 115 (1902).

sodass Overtons Theorie der Vitalfärbung schliesslich sogar der schwächste Punkt seiner Lipoidtheorie geworden ist. Trotz alledem werde ich die Tatsachen der Vitalfärbung vom Standpunkt bestimmter theoretischer Vorstellungen aus besprechen, da sich gerade aus deren Unzulänglichkeiten klare Fragestellungen ergeben, die uns weiterführen können. Für die Entwicklung einer Theorie der physiologischen Stoffaufnahme, auf die es uns hier in erster Linie ankommt, bilden freilich die Farbexperimente auf alle Fälle ein besonders heikles und vorsichtig zu behandelndes Material. Denn im Gegensatz zu der Mehrzahl der chemischen Verbindungen, deren Vermögen, eine Zelloberfläche zu passieren, bisher erörtert wurde, sind die meisten der verwendeten Farbstoffe in Lösung chemisch und physikochemisch sehr kompliziert konstituiert, z. T. in solcher Art, dass manche der vorliegenden an sich einwandfreien Beobachtungen nur mit Reserve zu weiteren Schlüssen verwendet werden können. Die Schwierigkeiten basieren hier wesentlich auf folgendem:

1. Gewöhnlich werden für die Farbstudien technische Produkte verwendet, die oft nicht allein aus dem reinen Farbstoff bestehen, sondern grosse und bedenkliche Beimengungen enthalten, wie namentlich Salze, darunter auch Salze mit mehrwertigen Kationen, die nicht bloss als Zellgifte gefährlich sind, sondern, wie wir noch sehen werden (Kap. 10 und 11), in kleinen Mengen die Permeabilität der lebenden Zelle sehr stark verändern, sowohl steigern wie verringern können (siehe auch S. 360). Hinzu kommt, dass Zusätze mehrwertiger Ionen die Anfärbbarkeit mancher Strukturen durch elektrische Adsorption aktivieren können, so wie es etwa in den früher (S. 245) angeführten Versuchen von Pelet-Jolivet bei Seide, Wolle u. a. der Fall ist.

2. Das eben Gesagte hängt zum Teil damit zusammen, dass viele Farbstoffe in Lösung als Kolloide oder Semikolloide vorhanden sind. Infolgedessen sind viele Farbstoffe sowohl in den Gewebesäften wie vor allem beim Eintritt in die Zelle Dispersionsänderungen ausgesetzt; namentlich wird mehr als bisher zu berücksichtigen sein, dass oft mit geringfügiger Abweichung der Reaktion vom Neutralpunkt nach der sauren oder nach der alkalischen Seite eine Dispersionsverringerung Hand in Hand geht[1]).

3. Die Kolloidität der Farbstoffe ist wohl auch wesentlich die Ursache dafür, dass sie in ihren Farbeigenschaften von den Eiweisskörpern beeinflusst werden. Schon bei Gelegenheit der Erörterung von Sörensens Indikatorstudien wurde auf den störenden Einfluss der Eiweiss-

[1]) Siehe besonders: Wolfgang Ostwald, Kolloidzeitschr. 10, 97 (1912).

körper auf die Farbe des Indikators aufmerksam gemacht (S. 170). Nach Walbum[1]) verschwindet die Farbe mancher Indikatoren sogar völlig bei Gegenwart grösserer Eiweissmengen.

4. Aber auch mit Einflüssen anderer Art vonseiten der Protoplasmakomponenten auf das Färbevermögen der Farbstoffe hat man zu rechnen. So sei nur an die bekannte Reduzierbarkeit von sauren wie basischen Farbstoffen zu farblosen Produkten durch die Zellen erinnert. Andere Entfärbungen im Protoplasma, wie diejenige des Wollvioletts, sind bisher chemisch nicht definiert, aber als irreführend umso beachtenswerter[2]).

5. Endlich mahnt zu vorsichtiger und kritischer Verwendung der bisher vorliegenden Beobachtungen für die Theorien der Vitalfärbung der Umstand, dass, wo Löslichkeiten der Farbstoffe in organischen Lösungsmitteln, besonders in Öl und in Lipoiden in Frage gezogen werden, meist nur absolute Löslichkeiten gemeint sind, während über relative Löslichkeiten, über Verteilung zwischen zwei Lösungsmitteln, wie z. B. Wasser und Lipoid, fast keine Erfahrungen vorliegen (s. S. 406 und 407).

Gehen wir nun dazu über, die Beobachtungen über Vitalfärbung vom Standpunkt einiger Theorien aus zur Ergänzung unserer bisherigen Erörterung der Frage der physiologischen Stoffaufnahme nutzbar zu machen.

Die Ultrafiltertheorie der Vitalfärbung. Ich beginne dabei mit einer Theorie der Farbstoffaufnahme, welche am ehesten an die früher (S. 396) kurz erwähnte Porentheorie der Plasmahaut anknüpft. Seit den Untersuchungen von Paul Ehrlich ist bekannt, dass es namentlich die basischen Farbstoffe, bzw. deren Salze sind, welche tierische Zellen vital zu färben vermögen, während die meisten tierischen Zellen aus den Lösungen von Säurefarbstoffen, besonders Sulfosäurefarbstoffen anscheinend keine Farbe aufnehmen[3]). Nur wenige Zellarten beladen sich auch mit diesen Farben in beträchtlichem Masse; zu ihnen gehören besonders gewisse Epithelien der Nierenkanälchen. Es wurde nun beobachtet[4]), dass einzelne Sulfosäurefarbstoffe auch von diesen Zellen nicht gespeichert werden können, und die genauere Untersuchung der Ursachen lehrte, dass sämtliche nichteindringenden Farben Suspensionskolloide sind. Dieser Zusammenhang von Permeabilität und Kolloidität

---

[1]) Walbum, Biochem. Zeitschr. 48, 291 (1913).

[2]) Siehe dazu: Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, (1909).

[3]) Siehe auch: Fischel, Anatom. Hefte v. Merkel u. Bonnet. Heft 52—53. 1901.

[4]) Höber u. Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 105 (1908); Höber u. Chassin, Kolloidzeitschr. **3**, 76 (1908); ferner l. c.

wurde dann auch von anderer Seite festgestellt: während bis vor kurzem, entsprechend den Erfahrungen von Ehrlich, Overton u. a., auch für die botanischen Objekte der Satz galt, dass die Vitalfarben die basischen, die Nichtvitalfarben die sauren Farbstoffe sind, zeigte nämlich erstens E. Küster[1]), dass, wenn man, statt die Pflanzenzellen in Farblösungen einzulegen, ganze Sprossteile mit ihrer Schnittfläche in die Farblösungen hineinstellt und sich auf dem natürlichen Wege der Gefässbündel mit den Lösungen imbibieren lässt, auch zahlreiche Sulfosäurefarbstoffe vital färben, und dass diejenigen unter den Säurefarbstoffen, welche nicht färben, wieder ausgesprochen suspensionskolloid sind. Zu den seltenen Zellgattungen der Tiere, welche Säurefarbstoffe in sich ablagern, gehören nach E. Goldmann[2]) auch gewisse Bindegewebszellen; für diese wurde von Schulemann[3]) ebenfalls gezeigt, dass ihr Aufnahmevermögen für Farbstoffe dann versagt, wenn die Aufteilung über eine relativ grobe Dispersion nicht hinauskommt. Alle diese Erfahrungen wurden endlich zusammen mit eigenen an pflanzlichen Objekten gewonnenen von W. Ruhland[4]) neuerdings zu einer Ultrafiltertheorie der Farbaufnahme verallgemeinert. Diese Theorie besagt, dass die Plasmahaut den Farbstoffen gegenüber als Ultrafilter im Sinne Bechholds (S. 274) fungiert, sodass oberhalb einer gewissen Teilchengrösse den Farbstoffpartikeln der Eintritt unmöglich, unterhalb dieser Grösse möglich ist und auf um so geringere Schwierigkeiten stösst, je grösser die Dispersität. Die Permeabilität für Farbstoffe setzt also eine bestimmte Porenweite in der siebartigen Plasmahaut voraus. Diese Theorie hat Ruhland folgendermassen gestützt: Die Permeabilität für basische Farbstoffe wurde in der seit langem üblichen Weise so gemessen, dass die Epidermis von Pflanzenteilen oder Spirogyren u. a. in die Farblösungen eingelegt, und von Zeit zu Zeit auf den Grad ihrer Anfärbung hin betrachtet wurden; die Permeabilität der Säurefarbstoffe, welche im allgemeinen erheblich langsamer eindringen, wurde nach der Küsterschen Methode bestimmt, hauptsächlich mit jungen Pflanzen von Vicia Faba, deren Schnittflächen in die Lösungen eintauchten; zum Masstab für den Grad der Kolloidität wurde von Ruhland in erster Linie die Diffusibilität der Farbstoffe in 20%iger Gelatinegallerte gewählt. Ruhland

---

[1]) E. Küster, Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik. **50**, 261 (1911).

[2]) E. Goldmann, die äussere und innere Sekretion des Organismus im Lichte der „vitalen Färbung". Tübingen 1909 u. 1912.

[3]) W. Schulemann, Arch. d. Pharmazie **250**, 252 (1912).

[4]) W. Ruhland, Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. **30**, 139 (1912); Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **51**, 376 (1912).

fand nun erstens, dass im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen der Tier- und Pflanzenphysiologen es auch basische Farbstoffe gibt, welche nicht vital färben, wie z. B. Nachtblau, Viktoriablau B und 4R, Basler Blau R und BB; diese selben Farbstoffe diffundieren auch nicht im Gelatinegel, sind also hochkolloid. Die meisten anderen Farbbasen dringen rasch ein, nur wenige deutlich verlangsamt, wie Diazingrün und Victoriablau R; diese diffundieren auch deutlich langsamer in der Gallerte. Zweitens fand Ruhland auch bei den Säurefarbstoffen einen durchgehenden Parallelismus zwischen vitalem Färbungsvermögen und Diffusibilität; hochdiffusible Farben, wie Cyanol, Erioglaucin, Lichtgrün FS gehen am raschesten, nicht diffusible, wie Trisulfonviolett R, Brillantkongo R oder Diaminreinblau, gehen nicht in die Zellen der Viciapflänzchen hinein, und dazwischen gibt es Abstufungen. Ruhland hob ferner hervor, dass die basischen Farbstoffe im allgemeinen ausserordentlich viel schneller in den Zellen sichtbar werden, als die sauren, während die Diffusibilitäten lange nicht in dem Masse sich unterscheiden. Dies bedarf natürlich besonderer Erklärungen, und damit kommen wir auf die Frage, woher bis zu den Untersuchungen von Küster die Pflanzenzellen im allgemeinen als unfähig angesehen werden konnten, sich mit Säurefarbstoffen zu beladen. Nach Ruhlands Ansicht würde man die Färbbarkeit der Pflanzenzellen auch für Säurefarbstoffe schon lange erkannt haben, wenn man die Zellen nur lange genug den Farbstoffen exponiert hätte. Nach seiner Meinung wird die Vitalfärbbarkeit von Zellen erst erkennbar dadurch, dass die Farben gespeichert werden; die basischen Farben werden im allgemeinen rasch gespeichert, indem organische Säuren, namentlich Gerbsäure, mit den Farbbasen unlösliche Salze bilden, also allen eindringenden Farbstoff an sich reissen und niederschlagen. Die Säurefarbstoffe werden dagegen so gespeichert, dass sie als Kolloide durch Zellsaft- oder Protoplasmabestandteile eine Dispersionsverringerung erfahren, und da die Kolloidreaktionen relativ langsam verlaufen, so braucht es Zeit, bis die Speicherung merkliche Grade erreicht. Ohne Speicherung bleibt ein Farbstoff, wenn er noch so gut in die Zelle eindringt, unbemerkt, geradeso als handele es sich um einen ungefärbten Stoff, weil die Farbstoffkonzentration zu gering ist, um bei der mikroskopischen Untersuchung in der dünnen Schichtdicke einer Zelle erkannt zu werden. Die Küstersche Methode der relativ leichten Durchfärbung mit Säurefarbstoffen bei der Imbibition eines ganzen Sprosses von der Schnittfläche aus ist dadurch der alten Methode des Einlagerns ganzer Pflanzenteile in die Farblösungen überlegen, dass, wie Küster schon annahm, die Transpiration von der

Blattoberfläche die Farblösung an- und sogar durch die Zellen hindurchsaugt, so dass der Farbstoff viel günstigere Importbedingungen erhält. Tatsächlich ist also nach Ruhlands Meinung die Permeabilität für saure und basische Farbstoffe im allgemeinen gar nicht verschieden, sondern nur die Speicherung erfolgt mit verschiedenem Tempo, „für die Aufnehmbarkeit ist lediglich die Grösse der Farbstoffteilchen entscheidend".

In diesem letzten Satz von Ruhland ist der Inhalt seiner Ultrafiltertheorie noch einmal in knapper Form zusammengefasst. Es sollen nun aber doch noch einige Punkte besprochen werden, welche gegen diese allgemeine Zusammenfassung zu einer Theorie der Vitalfärbung sprechen. Erstens ist es nach Ruhland ja eigentlich nur sozusagen Geduldfrage, dass man alle Zellen mit beliebigen Farbstoffen färben kann, wenn diese nur genügend dispers verteilt sind. Ob dies wirklich für alle Pflanzenzellen zutreffen wird, ist wohl noch fraglich; so ist es beispielsweise für das allerbekannteste Objekt der vitalen Färbung, die Spirogyren, bisher nicht angegeben, dass es sich bei langem Verweilen in der Lösung eines unschädlichen Sulfosäurefarbstoffes durchfärbt. Gelingt es nicht, so bleibt für Ruhland zunächst der Ausweg, Mangel an speichernden, also im Fall der Säurefarbstoffe dispersitätsvermindernden Verbindungen im Innern der Zellen anzunehmen; denn nach Ruhland dringen ja sämtliche hochdispersen Farben leicht ein, bleiben nur unsichtbar, solange sie nicht durch Reaktion im Innern angereichert sind. In dieser Ausdeutung der allgemeinen Resultate der Säurefarbstoffexperimente steckt aber bis jetzt viel Hypothese. Denn zunächst ist von der Dispersitätsverringerung der eingedrungenen Farbstoffe nichts bekannt, wenn ihre Möglichkeit auch zuzugeben ist. Vor allem ist aber anzuzweifeln, dass wirklich alle dispersen Farbstoffe eindringen und nur nicht nachzuweisen sind, solange keine Speicherung statthat. Färbt man beispielsweise einen Frosch mit einem Säurefarbstoff durch, so wird einen stets von neuem die Blässe der meisten Organe frappieren, und bei der mikroskopischen Untersuchung grober Zupfpräparate bestätigt sich, dass fast alle Zellkomplexe farblos sind. Nur gewisse Nierenzellen machen, wie schon gesagt wurde, eine Ausnahme; hier findet man reichlich Farbstoff in Granula gespeichert, das gleiche gilt für einige recht unscheinbare Zellen, nämlich gewisse lymphoide Zellen des Bindegewebes, von Goldmann als „Pyrrolzellen" bezeichnet, die Kupfferschen Sternzellen im Interstitium der Leber, die Retikulumzellen der Milz und die Zwischenzellen des Hodens. Es ist wenig wahrscheinlich, dass eine so kompakte Masse, wie etwa ein

Strang von Muskelfasern, ganz farblos erscheinen würde, wenn er den dem Frosch einverleibten Farbstoff in den Fasern gelöst enthielte. Tatsächlich gibt es ja auch basische Farbstoffe, die nicht, wie gewöhnlich, in den Granula der tierischen Zellen gespeichert werden, sondern diffus die lebende Zelle durchtränken und dennoch deutlich bemerkbar sind. Zu solchen Farbstoffen gehören verschiedene Rhodamine[1]); auch Neutralrot wird z. B. in Muskeln keineswegs in Granulis gespeichert, und doch sehen die Muskelfasern dunkelrot aus. Ruhland wird also schwerlich Glauben finden, wenn er z. B. die Epithelien der Nierenrinde und das Darmepithel in gleichem Masse permeabel für Säurefarbstoffe erklärt und die gänzliche Farblosigkeit des letzteren auf den Mangel, die dunkle Färbung der ersteren auf den Besitz von Speicherungsvermögen durch unbekannte Substanzen zurückführt[2]).

Das freilich ist einzuräumen, dass bei völliger Permeabilität für einen Farbstoff unter Umständen auch eine relativ dicke Organschicht vielleicht ungefärbt aussehen könnte — auch abgesehen von den anfangs (S. 427) angeführten komplizierenden Momenten. Bethe[3]) und Michaelis und Davidsohn[4]) haben nämlich gezeigt, dass eine Gelatinegallerte in saurer Lösung reichlich Säurefarbstoff in sich einlagert, sodass sie sich dunkler färbt als die umgebende Lösung, während sie umgekehrt von basischem Farbstoff relativ wenig aufnimmt. Das Gegenteil gilt bei alkalischer Reaktion (s. auch S. 245). Überträgt man diese Modellerfahrungen auf die Zellen, so könnte man mit Bethe etwa die Hypothese aufstellen, dass die Nierenepithelien, die den sauren Harn produzieren, sich mit Säurefarbstoffen beladen, wie die mit Säure durchtränkte Gelatinegallerte, während sich die gleichen Farbstoffe auf Zellen mit alkalischem Inhalt, auch wenn sie für Säurefarbstoffe an sich gut permeabel wären, nur in schwachem Masse verteilen würden. Man muss abwarten, wieviel sich zugunsten dieser Auffassung der Vitalfärbung weiterhin wird anführen lassen[5]).

[1]) Siehe Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909); auch Garmus, Zeitschr. f. Biol. **58**, 185 (1912).

[2]) Ruhland, Biochem. Zeitschr. **94**, 59 (1913).

[3]) Bethe, Internat. Physiologenkongress Groningen 1913, ferner Hofmeisters Beitr. **6**, 399 (1905).

[4]) L. Michaelis u. Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **54**, 323 (1913).

[5]) Bethe veröffentlichte kürzlich (Bull. de l'institut Océanograph. Monaco Nr. 284. Februar 1914), Versuche, nach denen die Blutkörperchen von Ascidien, welche sich nach Henze (Zeitschr. f. physiolog. Chem. **79**, 215 [1912] u. **86**, 340 [1913]) durch einen stark sauren Inhalt auszeichnen, in der Tat von gewissen sauren Farbstoffen angefärbt, von basischen Farbstoffen relativ wenig gefärbt werden. — Siehe hierzu ferner E. Newton Harvey, Journ. of experimen. Zool. **10**, 507 (1911).

Unter Ruhlands Ergebnissen der Zellfärbung wurde als etwas ganz Neues auch die Angabe erwähnt, dass es im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen auch basische Farbstoffe gibt, welche Pflanzenzellen nicht vital färben; es sind dies die nach Ruhland hochkolloiden Baslerblau R u. BB, Viktoriablau B u. 4 R sowie Nachtblau. Den tierischen Zellen gegenüber verhalten sich diese Basen nicht derartig regelwidrig. Wie ich mit Nast gezeigt habe[1]), dringen sie vielmehr in verschiedene Sorten von Zellen des Frosches sowie in Infusorien ein. Freilich dringen sie schwerer ein als andere Basen. Aber immerhin tun sie es doch, während Säurefarbstoffe von gleich hochkolloidem Charakter nicht hineingehen. Ruhland würde dazu sagen: auch diese gehen hinein, nur entziehen sie sich dem Nachweis aus Mangel an speicherungsfähigen Stoffen.

Will man nach all dem die Theorie von Ruhland anerkennen, dass die Permeabilität der Plasmahaut von Tier- und Pflanzenzelle für die Farbstoffe lediglich von deren Lochweite abhängt, so wird man doch noch auf die grössten Schwierigkeiten stossen, sobald man diese Theorie auf die früher besprochenen Erfahrungen über die Permeabilität der Zellen für die zahlreichen nichtgefärbten Stoffe anzuwenden versucht. Denn wenn allein zufolge ihrer Lochweite die Plasmahaut schon relativ hochmolekulare Verbindungen, wie die Farbstoffe, oft in wenigen Minuten durchtreten lassen soll, so wird das in noch viel stärkerem Masse für noch leichter diffusible, noch niedriger molekulare Stoffe gelten müssen. Aber alles, was an Argumenten für die Impermeabilität der Plasmahaut für Salze, für Hexite, Aminosäuren u. a. angeführt wurde, gerät damit in Widerspruch. Wenn wir also jetzt nicht alle diese Argumente als nichtig fallen lassen wollen, so kann nicht angenommen werden, dass die feindispersen Farbstoffe die Plasmahaut passieren, weil deren Poren weit genug, und die grobdispersen nicht passieren, weil die Poren zu eng sind, sondern die Dispersität, die nach den Untersuchungen der verschiedenen (S. 428 und 429) genannten Autoren und besonders nach Ruhlands Untersuchungen ja zweifellos eine Rolle spielt, muss aus anderen Gründen, als denen der Lochweite, für den Durchtritt massgebend sein. Liesegang[2]) hat kürzlich darauf hingedeutet, dass die sog. kolloiden Lösungen der Farbstoffe nach den Untersuchungen von Michaelis[3]) vielfach in Wirklichkeit den Farbstoff nicht in einer einheitlichen Korngrösse enthielten, sondern dass nebeneinander Farbstoffteilchen von molekularer Dimension neben mehr oder

[1]) Höber u. Nast, Biochem. Zeitschr. **50**, 416 (1913).
[2]) R. Liesegang, Biochem. Zeitschr. **58**, 213 (1913).
[3]) L. Michaelis, Virchows Archiv **179**, 195 (1905).

weniger grossen Molekülaggregaten in den Lösungen vorhanden wären; dann könne der Übergang der Farbstoffe in die Zellen so erfolgen, dass immer nur die molekulardispersen Anteile passierten und aussen das Lösungsgleichgewicht sich dabei fort und fort durch Aufteilung der Komplexe zugunsten dieses molekulardispersen Anteils verschöbe. Man könnte sich alsdann ganz gut vorstellen, dass die Lochweite in der Plasmahaut gar nicht entscheidend für die Abstufung der Durchtrittsgeschwindigkeit nach der Dispersität wäre, sondern dass diese Geschwindigkeit von dem Gehalt der Farblösung an molekulardispersen Teilchen, also etwa von dem Diffusionsgefälle des molekulardispersen Anteils ins Zellinnere hinein abhinge. Auch Ruhland hat schon auf den „polydispersoiden" Charakter der Farblösungen hingewiesen, ihm aber eine bemerkenswerte Bedeutung abgesprochen, da manche Farben, wie Cyanol oder Methylgrün, in dem Gelatinegel äusserst leicht diffundieren, obwohl sie reichlich Ultramikronen enthalten. Aber vorläufig kann wohl noch nicht die Möglichkeit von der Hand gewiesen werden, dass die Differenzen in der Geldiffusion im wesentlichen den Differenzen im Gehalt an feinstdispersem Farbstoff entsprechen, und dass die beobachteten Verschiedenheiten in der Geschwindigkeit des Farbstoffeintritts in die Zellen ebenfalls von der Grösse dieses Anteils abhängen, und nicht von der Porenweite in der Plasmahaut. Dann bliebe nur dieselbe Frage, die wir uns früher bei allen anderen Permeabilitätsstudien auch immer wieder zu stellen hatten: von welchen Eigenschaften der Plasmahaut hängt es ab, dass gewisse gelöste Stoffe leicht passieren und andere schwer oder nicht?

Die Lipoidtheorie der Vitalfärbung: Overtons Lipoidtheorie der Vitalfärbung baut sich auf eine alte und berühmte Beobachtung von Paul Ehrlich[1]) auf, dass nämlich Farbbasen ebenso wie ungefärbte organische Basen häufig zugleich „neurotrop" und „lipotrop" sind, und dass die Überführung der Basen in die entsprechenden Sulfosäuren die Affinität zur Nervensubstanz, die Neurotropie, ebenso wie die Lipotropie zum Verschwinden bringen. Overton fügte eigentlich nur noch hinzu, dass Lipotropie, d. h. relative Fettlöslichkeit, nicht bloss Neurotropie bedingt, sondern Cytotropie überhaupt, also Eignung zur Vitalfärbung im allgemeinen, und dass man sich den Zusammenhang so erklären könne, dass die Plasmahaut einer fettartigen Haut zu vergleichen sei. Diese Annahme lag für ihn umso näher, als ihn seine ausgedehnten Permeabilitätsstudien an nicht gefärbten gelösten Stoffen, wie wir sahen,

[1]) Paul Ehrlich, Therapeut. Monatshefte März 1887; Konstitution, Verteilung und Wirkung chemischer Körper. Leipzig 1893.

zu der gleichen Hypothese der Fettnatur der Plasmahaut geführt hatten. Als sich dann aber herausstellte, dass die Vitalfarben in Öl und auch in anderen aliphatisch- und aromatisch-organischen Lösungsmitteln oft unlöslich sind, dagegen durch Zusatz von „Lipoiden", d. h. von Cholesterin, Lecithin, Protagon, Cerebrin in den genannten Lösungsmitteln löslich werden, deutete er die Plasmahaut speziell als Lipoidhaut. Was spricht nun zugunsten, was zuungunsten dieser Theorie der Vitalfärbung?

Von vornherein erscheint sie insofern plausibel, als allgemein die organischen Basen als relativ schwach dissoziierte Stoffe in organischen Lösungsmitteln oft löslich sind, während deren Sulfosäuren sowohl als freie Säuren wie als Alkalisalze stark dissoziiert sind, nach Art der anorganischen Salze, und wie diese besonders gut in Wasser sich lösen. Aber wirklich entscheidend kann natürlich nur ein experimenteller Vergleich zwischen Permeabilität und relativer Lipoidlöslichkeit sein. Nun ist von vornherein, wie auch schon (S. 428) hervorgehoben wurde, ein Umstand bedenklich, nämlich dass bisher mit der Permeabilität der Zellen für die Farbstoffe allein die absolute Lipoidlöslichkeit verglichen wurde, dagegen noch gar nicht die relative, also die Verteilung zwischen Lipoid- und wässeriger Phase, auf welche es eigentlich ankommt (siehe dazu S. 406). Rechnen wir aber trotzdem zunächst mit dem, was vorhanden ist, so zeigt sich, dass keinesfalls die Annahme einer reinen Lipoidhaut als Oberflächenmembran der Zellen die Tatsache der Vitalfärbung verständlich machen kann, dass es ausserdem aber Beobachtungen gibt, welche direkt gegen die Beteiligung von Lipoiden am Aufbau der Plasmahaut zu sprechen scheinen.

Meiner Meinung nach widerstreitet es, wie ich oft auseinandergesetzt habe, von vornherein nicht der Lipoidtheorie, — und auf denselben Standpunkt stellte sich auch Overton — wenn lipoidunlösliche Stoffe von den Zellen aufgenommen werden. Es wurde schon einmal betont, und wird noch weiter (siehe S. 438) zu erörtern sein, dass ja gerade solche Stoffe, die zum Betrieb der Zelle gehören, wie die Zucker, Aminosäuren, Salze lipoidunlöslich sind, auch im allgemeinen anscheinend nicht die Plasmahaut passieren können, und doch offenbar unter Umständen von den Zellen als Nahrung importiert oder exportiert werden. Das weist darauf hin, dass die Plasmahaut mehr sein muss, als eine blosse Lipoidhaut, dass sie also vermöge besonderer Eigenschaften auch — vielleicht nur gelegentlich — lipoidunlösliche Verbindungen wird aufnehmen können. Dagegen bedeutet es auf alle Fälle einen Konflikt mit der Lipoidtheorie, wenn lipoidlösliche Stoffe sich als unfähig

erweisen, in die Zelle einzudringen. Nun hat Ruhland in der Tat auf solche Widersprüche hingewiesen, welche vorläufig zum Teil als berechtigt anerkannt werden müssen. So gibt es unter den Farbbasen einige, die trotz guter Lipoidlöslichkeit Pflanzenzellen nicht vital färben; es sind das die bereits genannten Baslerblau R u. BB, Viktoriablau B u. 4 R und Nachtblau. In tierische Zellen gehen sie freilich, wie wir sahen, langsam hinein; erschwerend für den Eintritt ist jedenfalls ihr ausgesprochen kolloider Charakter. Aber immerhin sollte man wohl nach ihrer grossen Lipoidlöslichkeit ein gewisses Vitalfärbungsvermögen in allen Fällen bei ihnen erwarten. Ferner gibt es in der grossen Zahl der untersuchten Säurefarbstoffe einige wenige, welche lipoidlöslich sind, und doch, wie die übrigen Säurefarbstoffe, zahlreiche Zellsorten nicht färben; es sind von Sulfosäurefarbstoffen Echtrot A und vielleicht auch Tuchrot 3 GA, ferner Säurefarbstoffe, die nicht durch Sulfosäure-, sondern durch Karboxylgruppen sauer, nach Bethe sogar nur amphoter sind, nämlich Erythrosin, Rose bengale, Cyanosin und Gallein[1]). Bei allen diesen Farben ist aber allein die absolute Lipoidlöslichkeit festgestellt, nicht die Verteilung zwischen Wasser und Lipoid gemessen.

Andererseits gibt es Farbstoffe, welche lipoidunlöslich sind und dennoch vital färben. Unter den basischen Farbstoffen sind dies nach den Untersuchungen von Ruhland, mir und Garmus Methylengrün Kristalle I, Methylgrün, Thionin und Methylenazur; sie färben geradeso wie die übrigen lipoidlöslichen Farbbasen die Mehrzahl der Zellen. Ferner färben trotz Lipoidunlöslichkeit zahlreiche Säurefarbstoffe vital; aber das Färbevermögen ist insofern ganz verschieden von dem der basischen Farbstoffe, als unter den tierischen Zellen nur ganz wenige Sorten sichtlich tingiert werden, wie z. B. gewisse Nierenepithelien, während bei den Pflanzenzellen das Aufnahmevermögen für Säurefarbstoffe viel verbreiteter zu sein scheint. Hiervon war ja schon bei Besprechung der Ultrafiltertheorie die Rede; wir sahen, dass nach Ruhlands Hypothese auch das Protoplasma der tierischen Zellen für die Säurefarbstoffe zugänglich sein soll, dass aber aus Mangel an Speicherungsmitteln der eingetretene Farbstoff unsichtbar bliebe. Meiner Ansicht nach spricht jedoch bis jetzt nichts für diese Annahme, sondern das Gros der tierischen Zellen und vielleicht auch manche Pflanzenzellen sind unter gewöhnlichen Umständen wirklich undurchlässig für die Säurefarbstoffe, und diejenigen Zellen, welche sich mit ihnen beladen, setzen dafür besondere Importmechanismen in Tätigkeit. Ich leite diese

[1]) Siehe auch Garmus, Zeitschr. f. Biol. 58, 185 (1912).

Ansicht aus der ganzen Summe der Erfahrungen über die Permeabilität der Zellen her. Danach befinden sich ja unbestreitbar unter denjenigen Stoffen, welche im allgemeinen nicht oder höchstens sehr langsam in die Zellen diosmieren können, gerade diejenigen, die die Zelle zu ihrem Betrieb nötig hat, während alle diejenigen Stoffe, welche mit grosser Geschwindigkeit in sämtliche Zellen eintreten können, Fremdstoffe oder Gifte sind, wie die einwertigen Alkohole, Äther, Aldehyde u. a., die für gewöhnlich im Leben der Zelle gar keine Rolle spielen. Diese immer wieder absurd erscheinenden Tatsachen beweisen, dass die Zelle sich nach aussen abschliesst, um von sich aus durch besondere regulative Massnahmen Import und Export zu normieren, indem sie offenbar den Abschluss zeitweilig oder unter gewissen Bedingungen öffnet. Wie die Salze, wie Zucker, Hexite, Aminosäuren u. a. verhalten sich nun vielleicht die Sulfosäurefarbstoffe; sie werden nur von gewissen Zellen leicht aufgenommen, wie z. B. den Nierenepithelien, bei denen aus physiologischen Gründen die Funktion des Transports besonders ausgebildet ist, oder auch bei Wanderzellen, wie den Goldmannschen Pyrrolzellen; den genannten im allgemeinen schwer eindringenden Stoffen verhalten sich die Sulfosäurefarbstoffe auch ähnlich in bezug auf physikochemische Eigenschaften; sie sind starke Elektrolyte, wie die anorganischen Salze, sie sind weitaus in der Mehrzahl lipoidunlöslich, wie jene, auch ihre Oberflächenaktivität scheint meist gering zu sein[1]). Würde man von diesem Standpunkt aus dann die weit verbreitete vitale Färbbarkeit der Pflanzenzellen mit den Säurefarbstoffen erklären wollen, so müsste man freilich annehmen, dass da so gut wie immer die physiologischen Importmechanismen in Gang gesetzt werden. An Handhaben für die Lipoidtheorie bliebe alsdann im Gebiet der Vitalfärbung der Pflanzen in der Tat nur wenig zu erwähnen, da über die Natur der Regulationsmechanismen bisher zu wenig bekannt ist.

Abschliessend können wir hiernach sagen, dass die zahlreichen Untersuchungen über Vitalfärbung bei Tier und Pflanze für das uns beschäftigende Problem der Natur des physiologischen Stoffaustausches eigentlich bisher recht wenig fruchtbar gewesen sind; die besonders komplizierte chemische und physikochemische Struktur der Farbstoffe und ihrer Lösungen trägt daran wohl wesentlich die Schuld[2]).

Passive, physikalische und aktive, physiologische Permeabilität. Wir müssen uns nun noch einmal mit der merkwürdigen Tatsache

[1]) Siehe z. B. J. Traube, Kolloidchem. Beihefte **3**, 237 (1912).

[2]) Über vitale, bzw. „supravitale" Färbung der Bakterien siehe die interessante Studie von Ph. Eisenberg, Zentralbl. f. Bakteriologie **71**, 420 (1913).

befassen, dass nach zahlreichen, in diesem Kapitel erwähnten Experimenten die Zellen im allgemeinen gut durchlässig sind für Fremdstoffe, die oft giftig wirken, dagegen wenig oder nicht durchlässig erscheinen gegenüber Verbindungen, die sie in ihrem Betrieb verwenden, wie Zucker, Aminosäuren, Salze. Dass dies Verhalten bei näherer Überlegung beinahe als das natürliche erscheinen muss, ist bereits früher (S. 414) auseinandergesetzt. Es wurde damit motiviert, dass die Zellen, um nicht Spielball der Umgebungsbedingungen zu sein, eigene regulative Fähigkeiten entfalten, mit deren Hilfe sie ihre jeweiligen Bedürfnisse zu beliebiger Zeit und in beliebigem Ausmass befriedigen. Der passiven, physikalischen Permeabilität steht also eine aktive, physiologische Permeabilität gegenüber. Diese letztere ist natürlich vorerst eine hypothetische Funktion, und wir wollen nun die Frage aufwerfen, wann denn die Zellen diese Aktivität entfalten, da sie sich in den meisten osmotischen und chemischen Experimenten doch gegenüber den Salzen, den Zuckern u. a. impermeabel erwiesen.

Permeabilität und Funktionszustand. Am nächsten liegt die Vermutung, dass, etwa in den diosmotischen Versuchen, die unphysiologische Konstanz der Impermeabilität öfter davon herrührt, dass die untersuchten Zellen sich in Ruhe befinden, dass also Wechsel von Funktionszuständen einen Wechsel in der Permeabilität bedeuten könnte. Manches lässt sich heute schon dafür anführen. Wenn wir beispielsweise sahen, dass unter den tierischen Zellen die Epithelien der Niere anscheinend besonders leicht ein Importvermögen für die sonst kaum eindringenden Sulfosäurefarbstoffe äussern, so handelt es sich um Zellen, welche auch normalerweise auf jede Änderung der Blutzusammensetzung mit exkretorischer Tätigkeit reagieren, und darum fast unausgesetzt in Funktion sind (siehe Kap. 13). Zu den wenigen den Nierenepithelien in diesem Importvermögen gleichkommenden Zellen des Tierkörpers gehören weiter die früher genannten Pyrrolzellen welche möglicherweise auch ständig als Fresszellen sich betätigen[1]). Aber auch dafür, dass, wenn Zustände der Ruhe und der Aktivität abwechseln, damit Steigerungen und Verringerungen der Permeabilität Hand in Hand gehen, lassen sich manche tierphysiologische Beobachtungen anführen. Wir sahen (S. 394), dass nach den Versuchen von Newton Harvey[2]) Natronlauge in die Eier von Meerestieren nur langsam eindringt, was man an dem

[1]) Die nach Goldmann den Pyrrolzellen im vitalen Färbungsvermögen gleichkommenden Sternzellen der Leber (s. S. 431) nehmen nach J. Voigt (Deutsche mediz. Wochenschr. 1914, Nr. 10) auch kolloides Silber in sich auf.

[2]) E. Newton Harry, Journ. of experim. Zoology **10**, 507 (1911).

protrahierten Farbenumschlag der mit Neutralrot vorbehandelten Eier erkennen kann. Harvey zeigte nun weiter, dass der Farbenumschlag bei eben befruchteten Eiern deutlich früher eintritt, als bei Eiern, die unbefruchtet sind; die folgende Tabelle demonstriert dies für Eier von Toxopneustes. 45 Minuten nach der Befruchtung erfolgt bei diesen Eiern die erste Furchungsteilung; man sieht, dass sich die Permeabilität der befruchteten Eier anscheinend dabei wieder verringert[1]).

Zeit nach der Befruchtung	Befruchtete Eier Farbenumschlag nach:	Unbefruchtete Eier Farbenumschlag nach:
2 Min.	13 Min.	19 Min.
5 „	14 „	21 „
10 „	19 „	19 „
20 „	20 „	22 „
30 „	21 „	21 „
45 „	17 „	20 „
55 „	21 „	21 „
65 „	20 „	20 „

Die Steigerung der Permeabilität der Seeigeleier nach der Befruchtung lässt sich vielleicht auch durch elektrische Methoden nachweisen. So nimmt nach Mc Clendon[2]) die mit der Methode von Kohlrausch gemessene Leitfähigkeit nach der Befruchtung erheblich zu. Da die Eier an sich, ähnlich wie die Blutkörperchen (siehe S. 372), dem elektrischen Strom einen sehr grossen Widerstand entgegensetzen, der am einfachsten als Übergangswiderstand an der beschränkt permeablen Plasmahaut zu deuten ist, so liegt es nahe, die Zunahme der Leitfähigkeit auf eine Verringerung dieses Übergangswiderstandes, also auf eine Zunahme der Permeabilität zu beziehen. Dafür ist aber der Beweis nötig, dass nicht die Form-, Volum- und Strukturänderungen infolge der Befruchtung oder dass ein Freiwerden von Elektrolyt im Eiinnern die Zunahme bedinge. Zugunsten der Annahme einer Steigerung der Permeabilität führt Mc Clendon auch folgendes Experiment an: wenn man zu gleicher Zeit durch unbefruchtete und befruchtete Seeigeleier, die in isotonischer Rohrzuckerlösung mit einem kleinen Zusatz von Meerwasser liegen, einen konstanten Strom schickt, so beginnen die Eier bald an der Anodenseite zu zerfallen; dies kann darauf beruhen, dass wegen der relativen Undurchlässigkeit der Plasmahaut bestimmte Ionen an der Grenzfläche angereichert werden (siehe dazu

[1]) Siehe auch Lyon, Science **32**, 249 (1910).

[2]) Mc Clendon, Americ. Journ. of physiol. **27**, 240 (1910).

Kap. 12), und dass dadurch die Plasmahaut zerstört wird. Da nun die unbefruchteten Eier früher zerfallen, als die befruchteten, schliesst Mc Clendon, dass bei jenen die Permeabilität geringer ist, als bei diesen, und gelangt also zu dem gleichen Ergebnis, wie bei seinen Leitfähigkeitsmessungen. Es ist aber zu bedenken, dass nach den Untersuchungen von Warburg und Meyerhof die unbefruchteten Eier überhaupt, auch gegen mechanische Einflüsse viel empfindlicher sind, als befruchtete[1]).

Durch Vitalfärbungsversuche glaubt auch Garmus[2]) eine Steigerung der Permeabilität infolge von Aktivität bei tierischen Zellen demonstrieren zu können. Die Zellen der Nickhautdrüsen des Frosches speichern von der Blutbahn aus basische Vitalfarben, wie Neutralrot, Methylenblau, Toluidinblau u. a., innerhalb von Granula. Garmus fand nun, dass nach Atropinisierung die Farbstoffe erheblich langsamer und in geringerer Menge, nach Pilokarpinisierung rascher und in reichlicherer Menge in die Zellen eintreten, und folgert daraus die Permeabilitätserhöhung durch Funktion. Es ist möglich, dass dieser Schluss richtig ist; da es sich bei den genannten Vitalfarben aber um an sich schon sehr leicht eindringende Stoffe handelt, so kann die raschere und stärkere Anfärbung nach Pilokarpinisierung auch einfach auf den vermehrten Flüssigkeitsstrom bezogen werden, der die sezernierende Zelle passiert und die Farbe reichlich mit einschwemmt.

Am beweiskräftigsten für den Zusammenhang zwischen Permeabilität und Funktion sind unter den tierphysiologischen Experimenten wohl diejenigen von Gildemeister und A. Schwartz. Wir sahen schon vorher bei der Besprechung der Versuche von Mc Clendon, dass die Zunahme der Leitfähigkeit bei den Seeigeleiern infolge der Befruchtung sowohl als Folge einer Verringerung des Übergangswiderstandes an der Grenze von Ei und Aussenlösung, also als Folge einer Permeabilitätssteigerung aufgefasst werden kann, als auch als Folge einer Verringerung des Widerstandes im Eiinnern etwa durch Freiwerden von Elektrolyt. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten lässt sich durch besondere Versuchsanordnung entscheiden. Wir haben nämlich früher (S. 380) gesehen, dass die Messbarkeit der inneren Leitfähigkeit von Zellen unter anderem darauf beruht, dass bei Verwendung hochfrequenten Wechselstroms an Stelle des gewöhnlichen bei der Kohlrauschschen Anordnung, d. h. bei Verwendung von elektrischen Schwingungen, der

[1]) Siehe auch: Mc Clendon u. Mitchell, Journ. of biol. chemistry **10**, 459 (1912); ferner Lillie, Biolog. Bull. **17**, 188 (1909). Siehe auch Kap. 10.

[2]) Garmus, Zeitschr. f. Biol. **58**, 185 (1912).

Polarisationswiderstand an den beschränkt permeablen Membranen wegfällt und die Schwingungen allein nach Massgabe des Ohmschen Widerstandes des Zellinnern gedämpft werden. Daraus folgt, dass, wenn man den Widerstand eines Organs einerseits mit elektrischen Schwingungen, andererseits mit niedrig-frequentem Wechselstrom oder zwecks noch stärkerer Polarisation mit Gleichstrom einmal bei Ruhe und ein zweites Mal bei Tätigkeit des Organs bestimmt, man darüber entscheiden kann, worin die funktionelle Änderung besteht. So verfuhren Gildemeister und A. Schwartz. Gildemeister[1]) untersuchte den „psychogalvanischen Reflex", d. h. die Natur der Änderung der Stromintensität, welche man an einem von einem konstanten Strom durchflossenen Menschen beobachten kann, wenn er, etwa durch Zuruf, psychisch alteriert wird. Dass diese Stromänderung etwas mit der unwillkürlichen Tätigkeit der Schweissdrüsen zu tun hat, war bekannt[2]). Es konnte sich für Gildemeister also nur noch darum handeln, zu entscheiden, ob eine Stromzunahme vom Hinzukommen eines Sekretionsstromes, von einer Abnahme der Polarisierbarkeit der Haut oder einer Zunahme ihrer Leitfähigkeit herrührt. Die erste Möglichkeit fällt aus hier nicht zu erörternden Gründen ausser Betracht. Zur Entscheidung über die anderen zwei Möglichkeiten mass Gildemeister gleichzeitig den Schwingungswiderstand und den Ohmschen Widerstand des Körpers und stellte fest, dass nur der zweite sich im Affekt ändert. Er folgert demgemäss, dass allein die Polarisierbarkeit der Haut sich durch die Aktion der Schweissdrüsen ändert, nicht der Widerstand. — Zum gleichen Resultat kam A. Schwartz[3]) bei Versuchen an der ausgeschnittenen Haut des Frosches, deren Drüsen durch Tetanisierung der Hautnerven in Erregung gebracht wurden. Es zeigte sich, dass auch hier die Aktion einhergeht mit Verringerung des Übergangswiderstandes, während der Schwingungswiderstand unverändert bleibt. Schwartz nimmt dementsprechend auch an, dass durch Nervenreizung die Permeabilität der Drüsenzellen grösser wird. Zu dem gleichen Schluss führten auf indirektem Weg auch schon die Versuche von Bernstein und von mir, welche den Aktionsstrom der in Funktion befindlichen Zellen und Organe auf eine Erhöhung der Ionenpermeabilität zurückführen (siehe Kap. 12)[4]).

---

[1]) Gildemeister, Münchner mediz. Wochenschr. 1913, 2389.

[2]) Leva, ebenda 1913, 2386.

[3]) A. Schwartz, Zentralbl. f. Physiologie 27, 734 (1913).

[4]) Über die Zunahme der Leitfähigkeit von Muskeln im Tetanus und deren Zusammenhang mit der Änderung der Permeabilität siehe Mc Clendon, Americ. Journ. of physiol. 29, 302 (1913).

Auch bei den Pflanzenzellen ist die funktionelle Permeabilitätssteigerung nachgewiesen worden. So haben Lepeschkin[1]) und Tröndle[2]) mit der plasmolytischen Methode gezeigt, dass bei gewissen Pflanzenzellen, welche für Kaliumnitrat und Kochsalz, verglichen mit Rohrzucker, relativ gut durchlässig sind, die Permeabilität für die Salze bei Belichtung steigt, um bei Verdunkelung wieder zu sinken. Tröndle gibt unter anderem als Beispiel der natürlichen Wirksamkeit des Lichtfaktors folgendes Protokoll, in welchem die mit μ bezeichneten Werte ein Mass der relativen Permeabilität (s. S. 352) von Lindenblättern für Kochsalz sind.

15.	September	8,20	vorm.	schön, sonnig	$\mu = 0{\cdot}34$
15.	„	10,30	„	„ „	0·34
15.	„	2,00	nachm.	„ „	0·35
15.	„	4,30	„	„ „	0·36
15.	„	5,30	„	„ „	0·37
16.	„	8,20	vorm.	trübe	0·27
19.	„	10,30	„	„	0·26
16.	„	2,00	nachm.	Sonne	0·32
16.	„	5,20	„	Sonne geht eben weg	0·32

Dass es sich hier nicht um direkte Lichtwirkung handelt, sondern um die Wirkung von Wärme, deren permeabilitätssteigernden Einfluss wir noch kennen lernen werden, hält Tröndle durch Versuche bei verschiedenen Temperaturen für ausgeschlossen. Seiner Ansicht nach steht der Einfluss des Lichtes auf die Permeabilität im Dienste der Assimilation; im Lichte würden die Assimilate, also vor allem der Traubenzucker, sich in den Zellen übermässig anhäufen und damit die Assimilation hemmen, wenn nicht für beschleunigte Abfuhr gesorgt würde; diese Ansicht stützt Tröndle durch den Nachweis, dass das Licht nicht bloss die relative Durchlässigkeit für Salze, sondern, wenn auch in schwächerem Masse, die für Traubenzucker erhöht.

Ausser in den genannten Fällen dürfte auch in zahlreichen anderen das genauere Studium zum Nachweis regulativer Permeabilitätsänderungen führen. Hier seien nur zwei Beispiele dafür genannt. Wir haben früher gesehen, dass der Traubenzucker in die Blutkörperchen von Mensch und Hund im Gegensatz zu zahlreichen anderen Tieren relativ leicht eintritt. Es ist nun aber nicht so, dass der Zucker sich stets in der gleichen relativen Menge auf Blutkörperchen und umgebende Flüssig-

[1]) Lepeschkin, Ber. d. d. botan. Ges. **26a**, 198, 231 u. 724 (1908); Beihefte z. botan. Zentralbl. **24**, I, 308 (1910).

[2]) Tröndle, Ber. d. d. botan. Ges. **27**, 71 (1909); Jahrb. f. wissensch. Botan. **48**, 171 (1910).

keit verteilt, sondern man findet sehr wechselnde Verhältnisse, sodass es im äussersten Fall sogar vorkommt, dass die Blutkörperchen zuckerfrei in einem relativ zuckerreichen Plasma schwimmen. Darauf wurde bereits früher (S. 369) hingewiesen. Was hier noch hinzugefügt werden soll, ist der folgende instruktive von Rona und Takahashi[1]) angegebene Fall: nach Claude Bernard steigt der Blutzuckergehalt beim Aderlass; ein solcher Aderlassversuch nahm nun den in der Tabelle wiedergegebenen Verlauf:

1. Blutentnahme:	Blut 0·157 %	Plasma: 0·158 %	Körperchen: 0·157 %
2. „	0·170	0·203	0·135
3. „	0·203	0·393	0·04

Während also der Zuckergehalt, wie im Gesamtblut, so auch im Plasma mehr und mehr steigt, sinkt er mehr und mehr in den Körperchen.

Ferner sei hier noch auf die interessanten Beobachtungen von Rubner[2]) über den Zuckerstoffwechsel der Hefe verwiesen, nach denen deren Zuckerverbrauch gleich gross ist, unabhängig davon, ob die Hefe in einer 2·5 %igen oder in einer viel stärkeren, bis zu 20 % enthaltenden Zuckerlösung suspendiert wird (siehe indessen auch Kap. 14).

Mechanismus der Permeabilitätsänderungen. Wenn es nach all dem als erwiesen gelten kann, dass im Zusammenhang mit Betätigung Permeabilitätssteigerungen vorkommen, so wird die Frage zu stellen sein, auf welche Weise diese Steigerungen zustande kommen mögen. Das Experiment hat hier den Weg zu gehen, dass es Mittel erprobt, mit denen auf künstlichem Wege und auf reversible Weise die Permeabilität geändert werden kann, und dass es die Natur der Wirkung dieser Mittel aufklärt. Einiges wenige lässt sich hierüber bereits sagen.

Schon vor längerer Zeit hat van Rysselberghe[3]) unter Pfeffers Leitung an Pflanzenzellen gezeigt, dass die Geschwindigkeit der Endosmose und der Exosmose von Wasser ebenso wie die Geschwindigkeit des Durchtritts gelöster Substanzen durch die Plasmahaut durch Temperatursenkung stark verzögert, durch Temperatursteigerung stark beschleunigt werden kann, derart, dass diese Geschwindigkeiten bei etwa 30° etwa 8 mal so gross sind, als bei 0°. Entsprechendes fand kürzlich Masing[4]) für den Durchtritt von Traubenzucker bei den menschlichen Blutkörperchen. Es muss aber ausdrücklich betont werden, dass es sich immer um nichts weiter, als um quantitative Unterschiede der Durch-

[1]) Rona u. Takahashi, Biochem. Zeitschr. **30**, 99 (1910).
[2]) Rubner, Arch. f. Physiol. Suppl. 1912 u. 1913, 240.
[3]) van Rysselberghe, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique 1901, 173.
[4]) Masing, Pflügers Arch. **156**, 401 (1914). Siehe auch Kap. 15.

lässigkeit handelt, dass nicht etwa von einer bestimmten Temperatur ab aufwärts die Zellen sich überhaupt erst öffnen, wie auch schon behauptet worden ist.

Ferner gibt es chemische Mittel, die Permeabilität reversibel zu erhöhen. So zeigte Szücs[1]) an Spirogyren, dass, wenn man die Zellen mit Wasserstoffperoxyd vorbehandelt, ihre Durchlässigkeit zunimmt. Sein Hauptversuch ist der folgende: legt man Spirogyren erst in H_2O_2-Lösung, darauf in eine verdünnte $FeSO_4$-Lösung, so werden die Zellen blau, weil das eindringende $FeSO_4$ im Innern oxydiert wird und das Eisenoxydsalz mit der Gerbsäure im Zellsaft der Spirogyren unter Bläuung reagiert; legt man jedoch die Spirogyren erst längere Zeit in die $FeSO_4$-Lösung und danach in die H_2O_2-Lösung, so tritt keine Bläuung ein, weil das $FeSO_4$ höchstens ganz langsam die nicht vorbehandelte Plasmahaut passieren kann. Auch mit verschiedenen Farbstoffen konnte Szücs die permeabilitätssteigernde Wirkung des H_2O_2 nachweisen. Szücs vermutet, dass die vorher erwähnte von Lepeschkin und Tröndle beobachtete permeabilitätserhöhende Wirkung des Lichtes eine H_2O_2-Wirkung ist.

Eine weitere Methode, um auf künstlichem Wege die Durchlässigkeit in reversibler Weise zu ändern, beruht auf der Anwendung von Kohlensäure. Ich[2]) habe es mit kataphoretischen Versuchen sehr wahrscheinlich gemacht, dass bei Blutkörperchen die Durchlässigkeit für Anionen, welche von Hamburger und Koeppe unter bestimmten Bedingungen auf chemischem Wege nachgewiesen worden ist, nur dann existiert, wenn die Suspension der Blutkörperchen mit Kohlensäure beladen ist, und dass mit dem Austreiben der Kohlensäure die Durchlässigkeit wieder verschwindet. Diese Versuche können jedoch erst später (Kap. 12) genauer geschildert werden. Es kommt hier zunächst nur auf den Hinweis an, dass eine normale Komponente des Stoffwechsels, wie die Kohlensäure, welche in wechselnden Konzentrationen die Zellen umgibt, dazu befähigt ist, die Permeabilität in reversibler Weise zu ändern.

Auch Salze können dem gleichen Zweck dienen. Ich verweise auf die früher geschilderten plasmolytischen Versuche und Leitfähigkeitsmessungen von Osterhout, nach denen aus einer reinen Kochsalzlösung das Salz in Pflanzenzellen eindringt, während nach weiterem

[1]) Szücs, Jahrb. f. wissenschl. Bot. **52**, 269 (1913).

[2]) Höber, Pflügers Arch. **101**, 627 (1904) u. **102**, 196 (1904). Siehe auch: Spiro und L. J. Henderson, Biochem. Zeitschr. **15**, 114 (1908) u. Höber, ebenda **19**, 494 (1909).

Zusatz von Kalziumchlorid die Permeabilität sinkt (s. S. 360). Ähnliche Salzwirkungen werden wir später auch noch kennen lernen (Kap. 11 und 12). Bei allen Elektrolytlösungen dürfte das Massgebende in einer Zustandsänderung der Plasmahautkolloide zu suchen sein (s. Kap. 10).

So viel ist bis jetzt über diese Verhältnisse bekannt. Es liegt nahe, nach weiteren Mitteln zu suchen. Overton[1]) hat seiner Zeit in Erwägung gezogen, ob nicht vielleicht für den Moment des Durchtritts durch die Plasmahaut manche lipoidunlösliche Stoffe an der Zelloberfläche durch einfache chemische Reaktionen, für welche die Vorbedingungen im Organismus gegeben sind, in lipoidlösliche Stoffe verwandelt werden und als solche transportiert werden könnten, um im Zellinnern wieder in die ursprüngliche Form übergeführt zu werden. So hebt er z. B. hervor, dass die Zucker unter anderem durch mehrfache Acetylierung lipoidlöslich werden könnten. Gerade für die Zucker halte auch ich diesen Modus der Aufnahme durch eine chemische Zwischenreaktion nach den Untersuchungen von Kozawa (S. 368) über die selektive Durchlässigkeit der Blutkörperchen von Mensch, Hund oder Affe für recht wahrscheinlich, zumal da die menschlichen und Hunde-Blutkörperchen sich auch durch besondere glykolytische, also fermentative Fähigkeiten vor den anderen Blutkörperchen auszeichnen[2]); es könnten also enzymatische Zwischenreaktionen dem Prozess der Aufnahme zur Basis dienen. Doch können darüber erst künftige Erfahrungen entscheiden.

Neuntes Kapitel.

Die Theorien der Narkose.

Die Lipoidtheorie der Narkose. Unter den zahlreichen organischen Verbindungen, welche nach den im vorigen Kapitel besprochenen Erfahrungen im allgemeinen mit grosser Geschwindigkeit in alle Zellen permeieren, finden sich sämtliche gebräuchlichen Narkotika; die Gruppe der Säureester, Äther, Aldehyde, Alkohole, Halogenkohlenwasserstoffe u. a. enthalten Vertreter dieser pharmakologischen Klasse. Die Narkotika zeichnen sich nun im allgemeinen durch eine relativ grosse chemische

[1]) Overton, Pflügers Arch. 92, 228 (1902).

[2]) Siehe dazu: A. Loeb, Biochem. Zeitschr. 49, 413 (1913). Über einen anderen Erklärungsmodus siehe meine Bemerkungen bei Kozawa, l. c. S. 255—256

Indifferenz innerhalb der Organismen aus; dies hat schon seit langer Zeit zu mehr physikalischen oder physikochemischen Vorstellungen von ihrem Wirkungsmodus geführt. Indem Overton bei seinen Zellstudien auf den physiologischen Zusammenhang zwischen Permeabilität und Narkose aufmerksam wurde, und indem er sich von seiner in der Lipoidtheorie zum Ausdruck gebrachten Grundidee leiten liess, dass die Permeabilität im wesentlichen auf auswählender Löslichkeit beruht, kam er an Hand ausgedehnter experimenteller Studien über die Narkotisierbarkeit von Tieren und Pflanzen[1]) zu der physikochemischen Theorie, dass die relative Lipoidlöslichkeit gerade so über die Fähigkeit, zu narkotisieren, entscheidet, wie über die Fähigkeit, die Zelloberfläche zu durchdringen, dass also eine quantitative Beziehung der Art existiert, dass die narkotische Kraft gerade so wie die Permeierfähigkeit vom Verteilungsquotienten Lipoid : Wasser abhängt. Zu gleicher Zeit wie Overton gelangte auch Hans Horst Meyer[2]) auf experimentellem Wege zu demselben Satz, dass ein Stoff ein umso besseres Narkotikum ist, je reichlicher er bei der Verteilung zwischen Wasser und Öl auf letzteres übergeht. Hiernach muss also die Grenzkonzentration, in welcher ein Stoff in der Umgebung einer Zelle vorhanden sein muss, damit sie in Narkose verfällt, umso kleiner sein, je grösser der Teilungskoeffizient Öl : Wasser; für jeden lipoidlöslichen Stoff gibt es demnach eine kritische Konzentration, oberhalb deren er narkotisiert, d. h. eine bestimmte Tätigkeit bei einer bestimmten Zelle sistiert, und unterhalb deren entweder Narkose nicht auftritt oder eine eingeleitete Narkose wieder verschwindet. Und wenn H. H. Meyer und Overton angeben, dass die kritische Konzentration umso niedriger ist, je grösser der Verteilungsquotient Öl : Wasser, so muss man sich danach offenbar vorstellen, dass Narkose dann eintritt, wenn die ölartigen Stoffe, die Lipoide der Zellen den narkotisierenden Stoff bis zu einer gewissen molekularen Konzentration absorbiert haben; oder anders ausgedrückt: Narkose tritt ein, wenn die Lipoide einer Zelle sich mit der gleichen Anzahl von Narkotikummolekülen gesättigt haben, gleichviel ob sie diese der schwachkonzentrierten Grenzlösung eines starken Narkotikums oder der starkkonzentrierten Lösung eines schwachen Narkotikums nach dem Gesetz der Verteilung entnehmen. Die letzten zwei Sätze sind natürlich nur mit einer gewissen Einschränkung richtig, die Verhältnisse liegen nicht ganz so, als ob nun bloss die molekulare Konzentration des Narkotikums in den Lipoiden als eine

[1]) Overton, Studien über Narkose, Jena 1901.

[2]) Hans Horst Meyer, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 109 (1899).

bestimmte absolute Grösse, welche von der Natur desselben ganz unabhängig ist, den Beginn der Narkose bestimmte, sondern jeder narkotisierende Stoff wirkt auch mehr oder weniger individuell auf die Zellen, gemäss seiner chemischen Konstitution, also gemäss seinen Affinitäten zu den Bestandteilen des Protoplasmas. Dafür werden später Beispiele angeführt werden.

Es wird nun gewiss sofort auffallen, dass man sich nach dem Inhalt der Theorie von Hans Meyer und Overton ein anschauliches Bild von dem Vorgang der Zellnarkose keineswegs machen kann. Denn was hat die Durchtränkung der Lipoide mit Narkotikum bis zu einer bestimmten Konzentration mit der die Narkose kennzeichnenden Aufhebung der Funktionen zu tun? So wahr die Sätze von Hans Meyer und Overton auch immer sein mögen, so muss doch zu der Speicherung des Narkotikums in den Zell-Lipoiden noch etwas weiteres hinzukommen, und so stellt sich alsbald das Bedürfnis ein, auf dem breiten Fundament der Lipoidtheorie der Narkose weiterzubauen.

Es könnte scheinen, als ob die Erörterung über all dies eigentlich ganz aus dem Rahmen dieses Buches über die Physiologie der Zelle herausfiele. Aber abgesehen davon, dass wir seit Claude Bernard die Narkotisierbarkeit zu den Grundphänomenen des Lebens rechnen, stellt die Verwandtschaft, die offenbar zwischen Permeabilität und Narkose besteht, einen intimen Kontakt zwischen der Physiologie und diesem der Pharmakologie angehörenden Kapitel her. Zudem werden wir sehen, dass die neueren, aus den Bahnen der Theorie von Hans Meyer und Overton ablenkenden Auffassungen der Narkose für die weitere Entwicklung mancher in diesem Buche behandelten Zellfragen von grosser Wichtigkeit sind.

Wir wollen nun damit beginnen, dass wir zusehen, wie der von H. Meyer und Overton angegebene Konnex zwischen Verteilung und Wirkung der Narkotika aufgefunden wurde. Dafür ist es erstens und selbstverständlich notwendig, dass man stets mit einem und demselben Zellenmaterial experimentiert. Denn verschiedene Gewebe sind verschieden leicht zu narkotisieren; es gehört ein anderer kritischer Wert zu den nervösen Elementen als zum Flimmerepithel; denn die nervösen Organe stellen ihre Tätigkeit leichter ein, als die Flimmerzellen. Zweitens muss man, wenn man etwa das für jede Narkosetheorie interessanteste Objekt, das Zentralnervensystem, studieren will, wissen, wie gross im Moment des Eintrittes der Narkose die Konzentration des Narkotikums in den die nervösen Organe umspülenden Säften ist. Wie kann man diesen Wert am bequemsten ermitteln?

Ermittelung der kritischen narkotischen Konzentration. Bei im Wasser lebenden Tieren, z. B. Froschlarven, gelingt dies einigermassen auf Grund folgender Überlegungen: Wenn man das Narkotikum dem Wasser zusetzt, in dem die Tiere schwimmen, so diffundiert es zunächst durch Haut und Kiemen hindurch, gerät in den Kreislauf und wird in Blut und Lymphe den Ganglienzellen zugeführt. Wenn man von dem geringen Salzgehalt der Körperflüssigkeiten absieht, der die Löslichkeit des Narkotikums nur unwesentlich herabsetzen kann, so kann man annehmen, dass einige Zeit nach Beginn des Versuches die Konzentration an Narkotikum in dem äusseren und inneren flüssigen Medium gleich gross ist. Anfänglich wird noch aus dem inneren Medium fortdauernd etwas von dem hereingedrungenen Narkotikum wieder fortgenommen, teils von den Lipoiden, teils auch — man denke etwa an Äther — von dem Fett der verschiedenen Organe; aber schliesslich stellt sich dann ein Gleichgewichtszustand zwischen der Körperflüssigkeit und den verschiedenen, Narkotikum absorbierenden Körperbestandteilen her, entsprechend deren verschiedenen Teilungskoeffizienten; denn davon, dass andauernd ein Bruchteil des Narkotikums im Körper auch gespalten und verbrannt werden kann, können wir einstweilen absehen. In diesem Gleichgewichtszustand enthalten dann Blut und Lymphe das Narkotikum wirklich in derselben Konzentration, wie die Lösung, in der die Froschlarven sich befinden, so dass ihr Nervensystem in Bezug auf das Narkotikum sich eigentlich so verhält, als ob es unmittelbar in der Lösung selbst schwömme.

Wenn man nun die Konzentration des Narkotikums in dem Wasser variiert, und wenn man eine Konzentration herausfindet, bei der gerade die narkotische Lähmung eintritt, so kann man sagen, dass die kritische Konzentration gefunden ist.

Bei dieser Methode, den massgebenden Wert zu bestimmen, ist man an die kiemen- und hautatmenden Wassertiere als Versuchsmaterial gebunden. Aber wenigstens für die leicht flüchtigen unter den Narkoticis lässt sich die kritische Konzentration nach einem Verfahren von Paul Bert auch an den in der Luft lebenden Organismen messen. Bevor ich auf diese Methode eingehe, seien kurz die Gründe aufgezählt, warum es nach Overton unmöglich ist, an Luftatmern auch für die nicht flüchtigen Narkotika den kritischen Wert zu bestimmen —, wenigstens ohne bedeutende operative Eingriffe. Alle Schwierigkeiten laufen darauf hinaus, dass sich nicht eine dauernde, gleichmässige, willkürlich variierbare Konzentration des Narkotikums in den Säften der Tiere herstellen lässt. Man ist darauf angewiesen, die nicht flüchtigen

Narkotika subkutan, intravenös, intraperitoneal oder per os einzuverleiben, und ist nach einer dieser Prozeduren ganz und gar der unbekannten Individualität des Versuchstieres preisgegeben. Je nachdem es langsam oder schnell resorbiert, je nach den Zirkulationsverhältnissen von Blut und Lymphe, je nach der Grösse der Fettdepots[1]), die das Narkotikum aufsaugen können, je nach der Nieren- und Schweissdrüsentätigkeit muss trotz gleicher Dosierung die Konzentration in den Säften von Tier zu Tier verschieden sein. Es ist also niemals möglich, auf diesen Wegen die augenblickliche Konzentration des Narkotikums in den Säften zu erfahren.

Bei den flüchtigen Narkoticis ist es etwas anderes. Denn es ist keine Schwierigkeit, ähnlich wie ein flüssiges Milieu externe mit konstantem Narkotikumgehalt für die Wassertiere, ein luftförmiges, konstant zusammengesetztes Milieu für die Lufttiere herzustellen, von dem aus sich die Säfte des atmenden Tieres mit Narkotikum beladen können, bis deren Gehalt dem Absorptionskoeffizienten für den Dampf des Narkotikums entspricht; ebensowenig bereitet es Schwierigkeiten, die Dampftension des Narkotikums in bestimmter Weise zu variieren und damit unter Zugrundelegung des Henryschen Absorptionsgesetzes in ebenso bestimmter Weise den Gehalt der Säfte an Narkotikum zu beeinflussen. Man braucht dann nur den Absorptionskoeffizienten der verschiedenen Mittel für Wasser, resp. für die wasserähnlichen Gewebssäfte bei der Körpertemperatur des Versuchstieres zu kennen und den Dampfdruck des Narkotikums so weit zu steigern, dass gerade Narkose eintritt, um die kritische Konzentration ausrechnen zu können.

An einem Beispiel von Overton mag die Methode kurz erläutert werden: Froschlarven werden durch Äther innerhalb 1—2 Minuten für Stunden und Tage, ohne geschädigt zu werden, narkotisiert, wenn die Lösung bei 17° ca. 0·2—0·3% Äther enthält, und erwachen dann ebenso rasch, wie sie eingeschläfert sind, wenn man sie in reines Wasser überträgt. Man kann nun den Versuch auch so ausführen, dass man die Larven in einem Schälchen in wenige ccm Wasser bringt und dieses in einen grösseren Luftraum setzt, der bei 17° im Liter mindestens 0.07 g Ätherdampf enthält; die Larven verfallen auch dann binnen kurzem in Narkose. Ferner bringt man in einem zweiten Luftraum, in dem bei 20° 0·2 g Äther pro Liter enthalten sind, einen Hund; er verfällt bei diesem Äthergehalt gerade in Schlaf. Es fragt sich, ob erstens bei der Absorption des Äthers von der Luft aus die Froschlarven bei derselben Konzentration narkotisiert werden, wie dann, wenn man den Äther direkt in Wasser löst — wenn das der Fall ist, so ist die Brauchbarkeit der

[1]) Siehe dazu: Mansfeld, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. **15**, 467 (1905); ferner: Cloetta, Arch. intern. de Pharmacodyn. **17**, 1 (1908); Mansfeld, ebenda **17**, 343 (1908) u. Mansfeld u. Fejes, ebenda **17**, 347 (1908); Salzmann, Arch. f. experim. Path. **70**, 233 (1913).

beschriebenen Methode bewiesen —, zweitens fragt es sich, wie sich die kritischen Konzentrationen bei ganz verschiedenen Tieren zueinander verhalten.

Die kritischen Konzentrationen kann man ausrechnen, wenn man den Äthergehalt gesättigter wässeriger Lösungen und die zugehörigen Tensionen des darüber befindlichen Ätherdampfes kennt. Befinden sich 3·32 g Ätherdampf in 1 Liter, so ist die Spannung 1 Atm. = 760 mm bei 0°, also $\frac{0{\cdot}07}{3{\cdot}32} \cdot 760 = 16{\cdot}02$ mm, wenn, wie in dem Froschlarvenversuch, nur 0·07 g in 1 Liter enthalten sind. Dann ist aber die Spannung bei 17° $\frac{16{\cdot}02 \cdot (273 + 17)}{273} = 17{\cdot}01$ mm. Eine gesättigte wässerige Lösung von Äther bei 17° enthält 6·7 g Äther in 100 g Wasser und hat eine Spannung von 360 mm, eine Lösung von 17 mm enthält demnach $\frac{17}{360} \cdot 6{\cdot}7 = 0{\cdot}316\,\%$. Unter der Annahme, dass sich in seiner Absorptionsfähigkeit das Froschblut wie Wasser verhält, beträgt also die kritische Konzentration 0·32 %. Also eine befriedigende Übereinstimmung mit dem direkt ermittelten Wert!

Bei der Berechnung des analogen Wertes für das Hundeblut ist noch zu berücksichtigen, dass dessen Temperatur etwa 38° beträgt, und seine Absorptionsfähigkeit für Gase dementsprechend geringer sein muss, als die der Kaltblütersäfte. Der notwendige Ätherdampfgehalt im Atmungsraum betrug 0·2 g pro Liter, das bedeutet eine Spannung von 45·8 mm bei 0°, von $\frac{45{\cdot}8 \,.\, (273 + 20)}{273} = 49{\cdot}1$ mm bei 20°. Unter dieser Spannung atmet der Hund den Äther in sein Blut von 38° hinein. Vorher bei Berechnung des kritischen Wertes für das Froschlarvenblut wurde angegeben, dass bei 17° die gesättigte wässerige Lösung von Äther 6·7 % Äther mit einer Spannung von 360 mm enthält; für 38° sind die analogen Zahlen: 5 % und 810 mm. Daher bedeutet eine Spannung von 49·1 mm einen Prozentgehalt von $\frac{49{\cdot}1}{810} \cdot 5 = 0{\cdot}3025$. Die kritische Konzentration für Hundeblut ist also 0·30 %, d. h. gerade so gross, wie für Froschlarven[1]).

Und durch ähnliche weitere Versuche gelangte Overton zu dem Resultat, dass „in der zur Narkose erforderlichen Konzentration des Äthers in dem Blutplasma der Säugetiere (einschliesslich des Menschen), der Vögel, Amphibien, Insekten und Entomostraken Gleichheit herrscht, dass bei den verschiedenen Gruppen der Würmer eine mindestens doppelt so hohe Konzentration, bei den Protozoen und Pflanzen eine etwa sechsmal höhere Konzentration zur Narkose erforderlich ist“[2]). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Nar-

---

[1]) Über Demonstrationsversuche dieser Art s. W. Straub, Zeitschr. f. biolog. Technik 2, 277 (1912).

[2]) Nach Gros [Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 62, 379 (1910)] ist auch die Grenzkonzentration für die Narkose motorischer und sensibler Nerven etwa sechsmal so gross wie für die Narkose des Zentralnervensystems. Siehe hierzu auch die Versuche von Führer [Zeitschr. f. Biol. 57, 465 (1912)] und G. Otto [ebenda 59,

kosen mit Chloroform oder mit Kohlendioxyd und wohl auch anderen chemisch indifferenten Mitteln[1]).

Parallelismus zwischen narkotischer Kraft und Verteilungsquotienten Öl: Wasser. Mit Hilfe dieser eben erörterten Methoden zur Bestimmung der kritischen Konzentration lässt sich nun der Zusammenhang von narkotischer Kraft und von Verteilung zwischen lipoider Substanz und Wasser im allgemeinen leicht erweisen. Dies wird z. B. durch die folgenden zwei Tabellen nach Overton demonstriert, welche sich auf die Narkose von Kaulquappen bis zur Bewegungslosigkeit beziehen:

I.

Narkotikum	Krit. Konzentr. in g-Mol.	Löslichkeit Wasser: Öl
Methylalkohol	0·52—0·62	Löslichkeit in aq ∞, erst in über 50 Teil. Öl lösl.
Äthylalkohol	0·27—0·31	30 : 1
Propylalkohol	0·11	8 : 1
Butylalkohol	0·038	löst sich in 12 Vol. aq., in Öl ∞
Caprylalkohol	0·0004	löst sich in ca. 2000 Vol. aq., in Öl ∞

II.

Narkotikum	Krit. Konzentr. in g-Mol.	Löslichkeit Wasser: Öl
Äthylformiat	0·07	1 : 4
Äthylacetat	0·03	Löslichkeit in aq 1 : 15·2; in Öl ∞
Äthylpropionat	0·0098—0·012	„ „ „ 1 : 50 „ „ „
Äthylbutyrat	0·0043	„ „ „ 1 : 190 „ „ „
Äthylvalerianat	0·0019	„ „ „ 1 : 500 „ „ „

Es zeigt sich hier also, dass die narkotische Kraft mit der Länge der Kohlenstoffkette wächst. Das geht aber nicht unbegrenzt weiter; Cetylalkohol z. B., $C_{16}H_{23}OH$, und ähnliche andere Körper narkotisieren überhaupt nicht. Das liegt nach Overton daran, dass bei diesen Stoffen der Teilungskoeffizient zwischen Wasser und Öl zwar noch mehr zugunsten des Öles verschoben ist, als in den niederen Gliedern der homologen Reihe, dass aber die absolute Löslichkeit bei den höheren Gliedern rasch abnimmt; sowohl in Wasser wie in Öl ist sie

165 (1913)] über die mit der phylogenetischen und der ontogenetischen Entwicklung zunehmende Narkotisierbarkeit. Eine Erklärung kann dafür gegenwärtig noch nicht gegeben werden. Siehe auch S. 469.

[1]) Für Chloräthyl s. E. Frey, Biochem. Zeitschr. **40**, 29 (1912).

beim Cetylalkohol nur gering. Bei anderen Stoffen ist bloss die Löslichkeit in Wasser sehr beschränkt; Narkose kann deshalb bei solchen Stoffen höchstens nach langer Zeit eintreten, weil von den Lipoiden der Zellen einem grossen Lösungsquantum nur nach und nach in minimalen Portionen und besonders auch verzögert wegen des winzigen Konzentrationsgefälles zwischen der äusserst verdünnten Lösung und den Körpersäften diejenige Menge Narkotikum entzogen werden kann, die zu der wirksamen Beladung der Lipoide notwendig ist. Daher sind die aromatischen Verbindungen, die zum grossen Teil im Wasser sehr wenig löslich sind, wie Benzol, Xylol, Naphtalin, so schlecht zur Narkose zu gebrauchen. Aber sie sind Narkotika und zum Teil sogar äusserst kräftige. Z. B. werden Froschlarven in einer Lösung von 1 Teil Phenanthren auf 1500 Liter Wasser noch gelähmt, allerdings vergehen bis zum Eintritt der Narkose 36 Stunden; und entsprechend langsam ist die Entgiftung in reinem Wasser[1]).

Besonders nachdrücklich spricht für den Zusammenhang zwischen narkotischer Kraft und Teilungskoeffizienten folgender Versuch von Hans Meyer[2]): Da die Temperaturkoeffizienten der Löslichkeit in Wasser und Öl für verschiedene Verbindungen nicht die gleichen sind, so nimmt mit dem Steigen der Temperatur der Teilungskoeffizient Öl zu Wasser bei manchen Stoffen ab, bei manchen zu. Dem entsprechend muss die kritische Konzentration für Poikilotherme, z. B. Froschlarven, umgekehrt bei den einen mit der Temperatursteigerung zu-, bei den anderen abnehmen. Die Experimente genügen in vollkommenster Weise der theoretischen Forderung:

Narkotikum	Krit. Konzentration		Teilungskoeffizient	
	bei 3°	bei 30°	bei 3°	bei 36°
Salicylamid	$^1/_{1300}$	$^1/_{600}$	22·232	14·002
Benzamid	$^1/_{500}$	$^1/_{200}$	0·672	0·437
Monacetin	$^1/_{90}$	$^1/_{70}$	0·099	0·066
				bei 30°
Äthylalkohol	$^1/_3$	$^1/_7$	0·026	0·047
Chloralhydrat	$^1/_{50}$	$^1/_{250}$	0·053	0·236
Aceton	$^1/_3$	$^1/_7$	0·146	0·235

Hiernach ist es auch zu verstehen, dass die Froschlarven, die bei 30° in $^1/_{250}$-norm. Chloralhydratlösung gelähmt waren, beim blossen Abkühlen beweglich wurden.

[1]) Siehe auch Böeseken u. Waterman, Koninkl. Akad. Amsterdam 1912, 928.

[2]) H. Meyer, Arch. f. exper. Pathol. 46, 338 (1901).

Soviel zur Stütze der Meyer-Overtonschen Theorie der Narkose[1]). Natürlich liegt es im Interesse derselben, wenn der faktische Nachweis der entsprechenden Verteilung des Narkotikums im Organismus auf wässerige Lösungen und lipoide Substanzen, wie sie auf Grund der analogen Öllöslichkeiten vorausgesetzt wird, auch durch Analyse geführt wird. Bei Tieren mit Zentralnervensytem muss eine Bestätigung sich darin ergeben, dass in diesem lipoidreichsten Organe, das vielleicht wegen seines Lipoidreichtums am frühesten die Symptome einer veränderten Funktion aufweist, auch die Hauptmenge der Narkotika sich löst. Und das ist denn auch, meist am narkotisierten Hund z. B. bei Chloroform (Pohl[2]), Nicloux[3])) und Äther (Frantz)[4]), gefunden worden. Die mit der Lipoidtheorie in Einklang stehenden entsprechenden Verteilungsversuche von Warburg und Wiesel an Blutkörperchen sind bereits früher (S. 412) mitgeteilt worden.

Einige interessante Anomalien, resp. scheinbare Ausnahmen von den bisher erörterten Gesetzmässigkeiten seien schliesslich noch wegen ihrer physikochemischen Deutbarkeit kurz aufgezählt.

Esternarkose und Esterverseifung. Zunächst, was die erwähnte Narkose mit den Estern der Fettsäuren anlangt, so kann man bemerken, dass dieselbe bei der Anwendung der niedrigen Glieder der homologen Reihe, wie Methylacetat, Äthylformiat, rasch verschwindet, und dass dann häufig bald der Tod eintritt. Das rührt, wie Overton ausführt, her von der Verseifung der Ester, von der Entstehung von freiem Alkohol und von freier Säure, die tödlich wirkt. Aber die Esterverseifung tritt ganz allgemein[5]), und so auch im Organismus, um so langsamer ein, je länger die Kohlenstoffkette des Alkohols oder der Säure ist, und darum wird die dauernde Narkose mit den höheren Gliedern der Esterreihe möglich. Es verseifen aber ferner von Estern mit der gleichen Anzahl von Kohlenstoffatomen diejenigen rascher, bei denen die Kohlenstoffkette im Alkoholradikal länger ist als im Säureradikal; und das macht es verständlich, dass die isomeren Ester verschieden wirken; der Buttersäureäthylester, $C_4H_7O_2 . C_2H_5 = C_6H_{12}O_2$, narkotisiert besser als der gleichatomige Essigsäurebutylester, $C_2H_3O_2 . C_4H_9 = C_6H_{12}O_2$, weil dieser eher gespalten wird als jener.

---

[1]) Siehe auch: Führer, Deutsche mediz. Wochenschr. 1910 No. 2.

[2]) Pohl, Arch. f. exper. Pathol. 28, 239 (1891).

[3]) Nicloux, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908.

[4]) Frantz, Dissert. Würzburg. 1895.

[5]) Siehe darüber bei van't Hoff, Vorlesungen Heft 3 (1900). Löwenherz, Zeitschr. f. physik. Chemie 15, 389 (1894).

Basische Narkotika. Von den bisher besprochenen Narkotika, die sich durch die chemische Indifferenz ihres Moleküls gegenüber den Protoplasmabestandteilen auszeichneten, führt nun kontinuierlich der Weg hinüber zu der Gruppe der basischen Narkotika, die Overton den ersteren im gewissen Sinne gegenüberstellt, weil ihre minder oder mehr ausgesprochene Basizität zu einer Verschleierung der freilich auch häufig noch eklatanten narkotischen Eigenschaften führt, die aber oft eigentlich wohl nur dadurch offenbar werden konnten, dass man unter Berücksichtigung der Grösse der Basizität von den Symptomen dieser letzteren abstrahierte. Auf diesem Wege von Gruppe zu Gruppe liegen Verbindungen von verschiedenstem pharmakodynamischen Wert, Lokalanästhetika, Antiseptika, Antipyretika, Nervina, und ohne eine genaue Analyse des physikochemischen Verhaltens all dieser Stoffe wäre es wohl kaum möglich, das Gemeinsame in der Wirkungsweise derselben zu erkennen und mehr als die Hälfte aller organischen Verbindungen, die, allein nach ihrem Einfluss auf den Organismus geordnet, eine Anzahl unabhängiger Systeme zu bilden scheinen, doch mit Hilfe der Beachtung ihrer physikalischen Charaktere in langer einheitlicher Reihe miteinander zu verketten.

Alle diese Stoffe sind lipoidlöslich und sind darum nach Overton Narkotika, wenigstens sind sie es prinzipiell, und wären es de facto alle, wenn sie bis zur wirksamen Konzentration in den Lipoiden aufgespeichert werden könnten, bevor sie durch andere ihrer physikalischen oder chemischen Eigenschaften toxisch auf das Protoplasma einwirkten[1]). Aber das ist es gerade, was sie von den indifferenten Mitteln unterscheidet, dass Nebenwirkungen zur Geltung kommen, deren Intensität eng mit der Basizität verknüpft zu sein scheint. Denn die Nebenwirkungen werden zu Hauptwirkungen, je deutlicher der Basencharakter. Verbindungen wie Anilin, Diphenylamin, Dimethylanilin, also die aromatischen Amine, die äusserst schwache Basen sind, lassen noch von den Nebenwirkungen wenig erkennen, sie verursachen bei Froschlarven typische oder fast typische, ohne schlimme Folgen vorübergehende Narkosen. Ebenso Pyridin und Chinolin. Anders dagegen deren bekannte Derivate, die Alkaloide, ferner die aliphatischen Amine, die zu einem mit Hilfe von Leitfähigkeitsbestimmungen schon messbaren Bruchteil dissoziiert sind. Während z. B. die Dissoziationskonstante des Anilins,

[1]) Für die Lokalanästhetika ist erst kürzlich von Gros gezeigt worden, dass sie, wie echte Narkotika, alle Protoplasmen reversibel zu lähmen vermögen. [Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. **62**, 379 (1910); **63**, 70 (1910); **67**, 126; 126; **67**, 132 (1912).]

die zu klein ist, als dass sie in der früher geschilderten Weise mittels Leitfähigkeitsbestimmungen festgestellt werden könnte, bei 25° einen Wert von nur etwa $0{\cdot}00059.10^{-6}$ hat, betragen die Werte für Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin immerhin schon 23.10^{-6}, 500.10^{-6}, 740.10^{-6} und 74.10^{-6} [1]); es dissoziiert also eine nicht ganz geringe Menge von Ionen aus diesen Molekülen, und damit ist Gelegenheit zu chemischer Reaktion mit irgendwelchen Protoplasmabestandteilen gegeben, die sich etwa zu der Base wie eine Säure verhalten. Die Bedeutung der Dissoziationsstärke dafür ergibt sich aus den früheren Erörterungen über die Hydrolyse (S. 128).

Es wirken demnach die Basen nicht bloss durch Änderung des physikalischen Zustandes der Zellen, resp. der Zell-Lipoide, sondern sie verankern sich ausserdem chemisch mit den Zellbestandteilen. Für die Folgen davon ist dann allerdings die Stärke der Basizität sehr wenig massgebend, denn die Verankerung kann zur Bildung sehr verschiedener Verbindungen Anlass geben. Das macht es vielleicht begreiflich, dass, ganz im Gegensatz zu den indifferenten Narkotika, die basischen selbst auf nahe verwandte Organismen sehr verschieden stark wirken, vor allem aber, dass der Vergiftungszustand oft auch nicht annähernd so rasch nach Einbringen in ein indifferentes Medium wieder schwindet, als man nach der Lipoidlöslichkeit erwarten sollte. Overton vergleicht dieses Faktum mit Recht mit dem früher (S. 356) erwähnten langsamen Schwinden des Niederschlages von gerbsaurem Alkaloid in den Spirogyrenzellen, die in reines Wasser überführt sind. Da handelt es sich eben nicht bloss darum, dass die im Lipoid gespeicherte und im Zellsaft enthaltene Base ins Wasser zurückdiffundiert, sondern, sind die Gerbsäureniederschläge stark, dann befindet sich auch der grösste Teil der Base in ihnen, und durch Auflösung derselben und Hydrolyse des Gelösten muss die Base erst allmählich wieder in Freiheit gesetzt werden.

Unzulänglichkeiten der Lipoidtheorie der Narkose. So weit nun auch das Gebiet pharmakologischer Beeinflussungen ist, das hiernach von der Lipoidtheorie umspannt wird, so bleibt doch ihr Wert gegen andere Theorien abzuwägen. Denn der Parallelismus zwischen narkotischer Kraft und relativer Lipoidlöslichkeit ist nicht der einzige Konnex, der das physiologische und das physikochemische Geschehen verknüpft. Wir haben ja schon im vorigen Kapitel erfahren, dass der Permeabilität ausser der relativen Lipoidlöslichkeit vielfach auch die Oberflächenaktivität, die Löslichkeitserniedrigung u. a. symbat sind (siehe

[1]) Nach Bredig, Zeitschr. f. physik. Chemie **13**, 289 (1894).

S. 415), und das gleiche ist von der Narkose zu sagen. Es sind also auch andere Deutungen der Narkoseerscheinungen möglich, und sie werden nahe gelegt, wenn die Lipoidtheorie für die Erklärung dieser oder jener narkotischen Wirkung nicht zureichend ist.

So haben Hans Meyer und Overton schon selbst darauf aufmerksam gemacht, dass oft zwischen der narkotischen Kraft eines Stoffes und seiner relativen Öllöslichkeit ein Missverhältnis besteht; der Verteilungsquotient für Isobutylalkohol ist z. B. etwa 180 mal grösser als der für Äthylalkohol, seine Fähigkeit, zu narkotisieren, ist aber nur etwa 6 mal so gross. Und ähnlich in anderen Fällen! Natürlich können solche Diskrepanzen nicht als Gegenargumente gegen die Lipoidtheorie angeführt werden, falls das Narkotikum nicht chemisch indifferent ist, sondern besondere Reaktionsaffinitäten geltend macht, wie z. B. die erwähnten basischen Narkotika oder wie die Aldehyde, unter ihnen das Chloralhydrat[1]).

Ferner gibt es Versuche über die Wirkung der Narkotika, welche zu einer Vorstellung vom Narkosevorgang hinleiten, die anscheinend von der Existenz der Lipoide gar keine Notiz zu nehmen braucht. Es ist notwendig, zur Beschreibung dieser Versuche ein wenig weiter auszuholen bzw. vorzugreifen. Vom Standpunkt des Pharmakologen ist Narkose die Aufhebung der Erregbarkeit. An dem von der Narkose zuerst und am merklichsten betroffenen Organ, dem Nervensystem, dessen Funktion allein darin besteht, erregt zu werden und Erregung zu leiten, äussert sich das Erregtsein im Aktionsstrom und äussert sich demzufolge die Narkose im Verschwinden oder in der Schwächung der Aktionsströme. Es wird nun später, bei der Behandlung der elektrophysiologischen Vorgänge (Kap. 12), näher zu begründen sein, dass man die Aktionsströme von temporären und lokalen Permeabilitätssteigerungen für Ionen herleiten kann; dass mit gesteigertem Funktionieren Permeabilitätssteigerung einhergeht, wurde übrigens auch schon im vorigen Kapitel (S. 438) an mehreren Beispielen demonstriert. Ich[2]) habe nun darauf hingewiesen, dass, wenn man etwa bei einem Muskel durch lokale Behandlung mit gewissen Neutralsalzen, z. B. mit einem Kalisalz, einen Ruhestrom erzeugt, der wieder schwindet, wenn man das Kalisalz wegspült, man so auf künstliche Weise eine Art Aktionsstrom produziert. Das Zustandekommen des Salzruhestroms beruht wahrscheinlich

[1]) Siehe Overton, Studien über die Narkose, S. 106; O. Warburg, Zeitsch. f. physiol. Chem. **71**, 479 (1911). Siehe auch Vernon, Biochem. Zeitschr. **47**, 387 (1912).

[2]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

auf lokaler Auflockerung der Plasmahaut (siehe Kap. 10). Denn die einzelnen Salze sind in ihrer Fähigkeit, Ruhestrom zu entwickeln, deutlich verschieden und zwar genau nach der lyotropen Reihe der Anionen und Kationen, die wir bei Gelegenheit der Erörterung der Kolloidfällungen und Kolloidquellungen kennen lernten (siehe S. 308 ff.). Da sich nun, wie wir sehen werden, die elektromotorischen Erscheinungen an lebenden Gebilden nach der Membrantheorie von Bernstein (Kap. 12) auf beschränkte Ionendurchlässigkeiten der Plasmahäute zurückführen lassen, so liegt es nahe, die Salzruheströme als Folgen verschiedengradiger Dispersionsänderungen der Plasmahautkolloide zu deuten (siehe auch Kapit. 10). Ist diese Deutung richtig, und sind die temporär und reversibel zu erzeugenden Salzruheströme Analoga der die Erregung dokumentierenden Aktionsströme, so muss es möglich sein, die Salzruheströme durch Narkotika gerade so zu schwächen, wie die echten natürlichen Aktionsströme. Ich habe gezeigt, dass dies tatsächlich der Fall ist[1]), und daraus den Schluss gezogen, dass die Narkotika gewisse Kolloidzustandsänderungen, welche mit dem Erregungsprozess einhergehen, hemmen. Als weitere Stütze dieser Theorie führte ich erstens an, dass die strukturellen, also an die Kolloide gebundenen Veränderungen der Achsenzylinder, welche von Salzen parallel mit Änderungen der Nervenerregbarkeit erzeugt werden, durch Narkotika zu hemmen sind[2]), und zweitens verwies ich auf einige Versuche von Moore und Roaf[3]) und von R. Goldschmidt und E. Přibram[4]), nach denen die kolloiden Lipoide, welche von grossen Dosen der lipoidlöslichen Narkotika selbstverständlich gelöst werden, durch kleine Dosen zu fällen sind (siehe auch Kap. 12), so dass damit auch eine gewisse experimentelle Unterlage für die entwickelte Vorstellung, dass bei der Erregung eine Auflockerung von Kolloiden durch Ionen, bei der Narkose eine Hemmung dieser Auflockerung zustande kommt, gegeben war. Da der kolloide Charakter der Lipoide hierbei im Vordergrund steht, so ist ersichtlich, dass man zu einer Kolloidtheorie der Narkose kommen kann, ohne auf die Lipoide rekurrieren zu müssen, und das heisst zugleich: zu einer Theorie, welche, über die Theorie von Hans Meyer und Overton hinaus, nicht nur aussagt, wie die

[1]) Höber, Vierteljahrsschrift d. Naturforsch. Gesellsch. Zürich 52 (1907); Pflügers Arch. **120**, 492 (1907); Zeitschr. f. allg. Physiologie **10**, 173 (1910). Siehe ferner Kap. 10 u. Kap. 12.

[2]) Höber, Zentralbl. f. Physiologie **19**, 390 (1905).

[3]) Moore u. Roaf, Proceed. of the Roy. Soc. Ser. B **73**, 382 (1904) u. **77**, 86 (1906).

[4]) R. Goldschmidt u. E. Přibram, Zeitschr. f. experim. Path. **6**, 1 (1909); ferner E. Přibram, Wien. klin. Wochenschr. 21 Nr. 30 (1908).

Narkotika an den Wirkungsort gelangen, sondern auch, wie sie an diesem ihre Wirkung entfalten (siehe hierzu S. 447).

In ähnlichen Bahnen, wie die eben genannten, bewegen sich nun auch diejenigen Anschauungen, in welchen in neuester Zeit das Wesen der Narkose zum Ausdruck gebracht wird.

Narkose und Enzymfällung. O. Warburg und Wiesel[1]) haben nämlich gefunden, dass nicht nur in Zellen, sondern auch in den Pressäften von Zellen gewisse chemische Reaktionen durch die Narkotika gehemmt werden können; so wird nicht nur die Gärkraft der Hefe durch die Glieder homologer Reihen aliphatischer Verbindungen, wie der Alkohole, Urethane, Ketone, mit wachsender Länge der C-Atomkette mehr und mehr gehemmt, sondern auch die Gärkraft des Hefepressaftes, der Zymase. Entsprechendes gilt für mit destilliertem Wasser cytolysierte unbefruchtete Seeigeleier; O. Warburg und Meyerhof[2]) fanden, dass in diesem Saft der Vorgang der Sauerstoffatmung noch zu einem erheblichen Teil fortbesteht, und Meyerhof[3]) stellte kürzlich fest, dass auch hier der im Saft persistierende Zellvorgang durch die Narkotika in den charakteristisch verschiedenen Konzentrationen zu hemmen ist. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass zur Hemmung der Pressäfte höhere Konzentrationen an Narkotikum erforderlich sind, als zur Zellnarkose[4]). Wir werden später eine Erklärung dieser Tatsache zu erörtern haben.

Warburg und Wiesel machten ferner die wichtige Beobachtung, dass der Hemmung des Hefepressaftes eine Fällung parallel geht; je grösser die narkotische Kraft eines Stoffes ist, umso grösser ist sein Fällungsvermögen. Auch hierzu gibt es Analogien. Vernon[5]) untersuchte den Einfluss der verschiedenen Narkotika auf die Indophenoloxydase der zerkleinerten Niere und fand, dass die meisten Narkotika bis zu einer ziemlich scharf zu bestimmenden Grenzkonzentration für die Oxydase harmlos sind, dann aber bei Überschreitung der Grenze rasch zerstörend wirken. Die Wirkungsstärken der einzelnen Narkotika zeigten die bei der Narkose intakter lebender Zellen übliche Abstufung; aber die zur Hemmung notwendigen absoluten Konzentrationen überstiegen wiederum um das vielfache die Grenzkonzentrationswerte für die Zellnarkose. Zu wesentlich den gleichen Ergebnissen gelangten Battelli und Stern[6]);

---

[1]) O. Warburg u. Wiesel, Pflügers Arch. **144**, 465 (1912).
[2]) O. Warburg u. Meyerhof, Pflügers Arch. **148**, 295 (1912).
[3]) Meyerhof, Pflügers Arch. **157**, 251 (1914).
[4]) Siehe auch Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chemie **81**, 99 (1912).
[5]) Vernon, Journ. of physiol. **45**, 197 (1912); Biochem. Zeitschr. **47**, 374 (1912).
[6]) Battelli u. Stern, Biochem. Zeitschr. **52**, 226 u. 253 (1913).

diese verglichen ausserdem die fermenthemmende Wirkung der Narkotika mit ihrer Fällungskraft gegenüber Eiweisskörpern, speziell den relativ leicht fällbaren Nukleoproteiden der Leber. Einige ihrer Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

	Hemmung der Oxydationen bei 15°	Ausfällung der Nukleoprot. bei 15°	Narkose von Kaulquappen	Hämolyse bei 19°
Methylalkohol	11·44 mol.	12·48 mol.	0·62 mol.	7·340 mol.
Äthylalkohol	6·12 „	6·97 „	0·31 „	3·240 „
Propylalkohol	2·04 „	2·72 „	0·11 „	1·080 „
Isobutylalkohol	1·06 „	×[1]	0·045 „	0·318 „
Isoamylalkohol	0·41 „	×	0·023 „	0·091 „
Aceton	5·70 „	4·34 „	0·26 „	—
Methyläthylketon	2·22 „	2·41 „	0·09 „	—
Methylpropylketon	0·77 „	×	0·019 „	—
Allylalkohol	2·70 „	4·05 „	—	—
Äthylurethan	1·90 „	2·58 „	0·037 „	1·04 „

Es ist ersichtlich, dass Fällung und Fermenthemmung zusammenhängen. Die in der Tabelle mit angeführten narkotischen Grenzkonzentrationen für Kaulquappen sind Angaben von Overton, die hämolytischen Grenzkonzentrationen den früher (S. 408) zitierten Versuchen von Führer und Neubauer entnommen. Die Konzentrationswerte für Fällung, Fermenthemmung und Hämolyse sind danach in ihrer Grösse ziemlich vergleichbar, die Konzentrationen für die Narkose liegen weit tiefer. Das wird, wie gesagt, noch weiter zu erörtern sein.

Auch reinere Fermentlösungen, als die bisher genannten Zellpresssäfte und die von Vernon und von Battelli und Stern benutzten Organbreiaufschwemmungen zeigen entsprechende Erscheinungen. Dies lehrt etwa die folgende Tabelle nach Meyerhof[2]), welche sich auf Lösungen von Invertase aus Hefe bezieht:

Bei ca. 3% Rohrzucker wurden ca. 30% Hemmung erzielt durch:

Methylalkohol	3 mol	Methylurethan	0·95 mol
Äthylalkohol	1·3 „	Äthylurethan	0·67 „
Propylalkohol	0·5 „	Propylurethan	0·48 „
Isobutylalkohol	0·27 „		
Gärungsamylalkohol	0·21 „		

[1]) In der gesättigten Lösung noch keine Fällung.

[2]) Meyerhof, l. c.

Eine eigentliche Flockung ging der Fermenthemmung in diesen Versuchen nicht parallel, wohl aber dokumentierte sich öfter eine Dispersitätsverringerung in den „narkotisierten" Invertaselösungen durch Verstärkung des Tyndallphänomens.

Aus all diesen Enzymstudien geht nun schon hervor, dass, entgegen den Sätzen von Hans Horst Meyer und Overton, der Vorgang der Narkose möglicherweise mit den Zell-Lipoiden gar nichts zu tun hat. Denn wenigstens soweit die Lipoide Strukturelemente der Zellen sind, kommen sie ja bei den Pressäften nicht mehr in Frage, und vollends wird ihre Beteiligung bei den Invertaselösungen unwahrscheinlich. Ferner zeigten ja Battelli und Stern extra, dass Eiweisskörper, wie die Nukleoproteide, von den Narkotika in ungefähr den gleichen relativen und absoluten Konzentrationen beeinflusst, wie die Enzyme gehemmt werden. Man käme vielmehr nach all diesen Versuchen zunächst zu der Hypothese, dass Narkose einer Ausschaltung der enzymatischen Prozesse, einer Schwächung des Zellchemismus, und zwar durch Dispersionsverringerung an den kolloiden Enzymen gleichzusetzen wäre.

Narkose und Erstickung. Anscheinend steht hiermit eine Theorie der Narkose in Beziehung, welche in letzter Zeit vielfach diskutiert wurde. Verworn[1]) vertritt den Standpunkt, dass die Narkotika dem Sauerstoff den Zugang zu der lebenden Materie blokieren, sodass sie in einen der Erstickung analogen Zustand verfällt. Es ist hier nicht der Ort, die zahlreichen und interessanten Experimente am Nervensystem anzuführen, durch die Verworn mit seinen Schülern[2]) die Theorie zu stützen versuchte. Aus dem Vorangegangenen lassen sich neue Anhaltspunkte zunächst für die Theorie insofern gewinnen, als ja speziell auf die Hemmung oxydativer Fermentprozesse durch die Narkotika aufmerksam zu machen war.

Einen ganz anderen Modus der Erklärung für den Zusammenhang von Oxydationshemmung und Narkose gaben in Anlehnung an die Lipoidtheorie der Narkose Mansfeld und Bürker an. Mansfeld[3]) sprach die Vermutung aus, dass die Lipoide dadurch, dass sich in ihnen ein Narkotikum ansammelt, an Lösungsvermögen für den Sauerstoff einbüssen. In der Tat würde so verständlich, dass eventuell die Zellen ihren Sauerstoffbedarf nicht genügend decken können, und dass aus Sauerstoffmangel die Funktionsfähigkeit in der Narkose vermindert wird. Von vorn-

[1]) Verworn, Deutsche mediz. Wochenschr. 1909, Nr. 37. Narkose, Jena 1912.

[2]) H. Winterstein, Zeitschr. f. allgem. Physiologie **1**, 19 (1902); F. W. Fröhlich, ebenda **3**, 75 (1904); Bondy, ebenda **3**, 180 (1904); Nagai, ebenda **5**, 34 (1905); H. Winterstein, ebenda **5**, 323 (1905); Heaton, ebenda **10**, 53 (1910).

[3]) Mansfeld, Pflügers Arch. **129**, 69 (1909).

herein ist nun eine derartige Beeinträchtigung der Löslichkeit eines Nichtleiters durch Mitauflösen eines zweiten nach van't Hoffs Theorie der Lösungen nicht sehr wahrscheinlich und unter anderen gibt Roth [1]) z. B. auch an, dass selbst mehr als 6% Harnstoff die Löslichkeit von Stickstoffoxydul in Wasser nicht verringern [2]). Auf Veranlassung von Mansfeld wurde aber von E. Hamburger [3]) das Absorptionsvermögen für Sauerstoff beim Olivenöl mit und ohne Zusätze von Narkotikum geprüft und ein Einfluss im Sinne der Theorie von Mansfeld gefunden. Die Ergebnisse von Hamburger sind jedoch kürzlich von H. Winterstein [4]) widerlegt worden.

Eine andere Fusion der Sauerstoff- und der Lipoidtheorie hat Bürker [5]) vorzunehmen versucht. Seiner Meinung nach handelt es sich bei der Narkose darum, dass zufolge ihrer grossen Lipoidlöslichkeit die Narkotika von den Zellen absorbiert werden und nun ihrerseits als oxydable Stoffe den Sauerstoff an sich reissen, so dass die Zellen mehr oder weniger in Erstickungszustand geraten. Zur Stütze dieser Anschauung werden von Bürker erstens einige Versuche über die Elektrolyse wässeriger Narkotikumlösungen angeführt, nach denen der elektrolytisch entwickelte Sauerstoff umso mehr zur anodischen Oxydation des Narkotikums herangezogen werden soll, je grösser dessen narkotische Kraft ist, und zweitens werden Versuche von Reicher [6]) zitiert, denen zufolge es durch Narkose zur Bildung und Ausscheidung von Säuren kommt, welche von Bürker als Produkte der Verbrennung der Narkotika angesehen werden. Der Auffassung von Bürker stehen aber grosse Bedenken entgegen. Erstens müssten ja dann Lipoidlöslichkeit und Oxydierbarkeit parallel gehen, was ganz gewiss nicht der Fall ist; so wäre auch von Bürker zu zeigen nötig, dass z. B. die im allgemeinen so wenig oxydablen aliphatischen Kohlenwasserstoffe, welche lipoidlöslich sind und zu den Narkotika gehören, gerade von den Zellen verbrannt werden können. Das ist ja das besonders Charakteristische an der Lipoidtheorie der Narkose, wodurch der Pharmakodynamik so viele neue Wege gewiesen werden, dass Stoffe, welche chemisch so sehr verschieden, welche auch in ihrer Oxydierbarkeit so sehr verschieden sind, wie z. B. die Aldehyde und die gesättigten aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffe, doch physiologisch gleichwertig sind und sich nun auch als physikochemisch vergleichbar herausstellen. Auch wäre noch daran zu erinnern, dass die Kohlensäure ein Narkotikum ist und doch nicht Sauerstoff an sich zu reissen vermag. Zweitens würde aus Bürkers Auffassung folgen, dass in der Narkose nicht die Sauerstoffaufnahme vermindert, sondern der Sauerstoff nur von seinem normalen Ankerplatz abgelenkt würde, wodurch der gesuchte Anschluss an diejenigen Versuche, welche gerade der Verwornschen Theorie zugrunde liegen, ganz verloren ginge. Aus diesen und anderen Gründen können die Bemühungen von Bürker, die beiden genannten Narkosetheorien zu einer zu verschmelzen, nicht erfolgreich sein.

Zugunsten der Theorie von Verworn könnte man ferner anführen, dass bei zahlreichen Zellsorten, den Seeigeleiern, Fischsperma-

[1]) Roth, Zeitschr. f. physik. Chem. 24, 114 (1897).

[2]) Siehe indessen Führer, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 75, 53 (1913). (Anm. bei der Korr.)

[3]) E. Hamburger, Pflügers Arch. 143, 186 (1912).

[4]) H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. 51, 143 (1913).

[5]) Bürker, Münchner medizin. Wochenschr. 1910, Nr. 27.

[6]) Reicher, Zeitschr. f. klin. Mediz. 5, 235 (1908).

tozoen, Vogelerythrocyten, Lymphocyten Leberzellen, Rückenmark, Hefen, Bakterien durch O. Warburg[1]) in letzter Zeit nachgewiesen ist, dass die Narkotika die Sauerstoffzehrung nach den bekannten, stets wiederkehrenden Konzentrationsverhältnissen herabsetzen. Als Beispiel sei das Verhalten bei den Erythrocyten der Gans in der folgenden Tabelle[2]) wiedergegeben; die Oxydationsverminderung betrug 30—70% der Norm:

	Oxydationshemmend bei 30°		Narkotisierend nach Overton
	Gewichtsproz.	Mole pro Lit.	Gewichtsproz.
Methylalkohol	ca. 16	5	2
Äthylalkohol	7·3	1·6	1·3
Propylalkohol	5	0·8	0·8
Butylalkohol	1·1	0·15	0·3
Amylalkohol	0·4	0·045	0·2
Amylenhydrat	1·6	0·18	0·5
Methylurethan	10	1·3	2
Äthylurethan	3	0·33	0·3
Phenylurethan	0·05	0·0037	0·01
Dimethylharnstoff	12	1·4	—
Diäthylharnstoff	6	0·52	—
Phenylharnstoff	0·25	0·018	0·06

Aber trotz alledem sind Narkose und Oxydationshemmung nicht gleichzusetzen, da es Narkosen auch ohne Verminderung von Sauerstoffzehrung gibt. Erstens ist nämlich von O. Warburg[3]) gezeigt, dass man bei befruchteten Seeigeleiern die Furchung durch Phenylurethan hemmen kann, ohne dass der Sauerstoffverbrauch merklich sinkt. Dabei ist der Furchungsprozess, wie J. Loeb gezeigt hat, an sich sehr sauerstoffempfindlich. Wie Phenylurethan wirken nach J. Loeb und Wasteneys[4]) auch Chloralhydrat, Chloroform, Alkohole u. a. Zweitens hoben Warburg und Wiesel (loc. cit.) hervor, dass die Vermehrung der Hefezellen durch Narkotika in der typischen Weise, d. h. bei Gliedern homologer Reihen in den entsprechenden Konzentrationsunterschieden auch in der Anaerobiose zu hemmen ist. H. Winterstein (loc. cit.) machte ferner auf die Narkotisierbarkeit der anoxybiotischen Askariden aufmerksam, und Nothmann-Zuckerkandl[5]) endlich hob hervor, dass die Protoplasmaströ-

[1]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **66**, 305 (1910); **69**, 452 (1910); **70**, 413 (1911); **71**, 479 (1911), Pflügers Arch. **144**, 465 (1912).

[2]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **70**, 413 (1911), Münch. mediz. Wochenschr. 1911, Nr. 6.

[3]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **66**, 305 (1910).

[4]) J. Loeb u. Wasteneys, Journ. of. biol. chem. **14**, 517 (1913).

[5]) Nothmann-Zuckerkandl, Biochem. Zeitschr. **45**, 412 (1912).

mung bei Pflanzenzellen, die nach Kühne durch Sauerstoffmangel erst nach Wochen zu sistieren ist, also wenig sauerstoffempfindlich ist, unter dem Einfluss von Narkotikum ganz rasch zum Stillstand kommt. All das lehrt, dass bei der Narkose auch die Oxydationen gehemmt sein können, dass die Störung der Verbrennungsvorgänge aber nicht zum Wesen der Narkose gehört[1]). Offenbar liegt die Sache so, dass für die einzelnen Partialfunktionen der Zelle verschiedene Konzentrationsschwellen bestehen, sodass bei einer bestimmten niederen Konzentration an Narkotikum z. B. die Zellteilungen aufhören, bei einer höheren Konzentration die Oxydationen, bei wiederum einer höheren Konzentration ein dritter Vorgang, und so fort.

Einflüsse der Narkotika auf die Permeabilität. Daraus folgt nun aber noch keineswegs, dass, wenn irgendein chemischer oder physikochemischer Vorgang, der aus der Gesamtheit der Lebensprozesse herausgelöst und für sich untersucht wird, durch beliebig hohe Narkotikum-Konzentrationen, d. h. durch beliebige Vielfache der für die Zellnarkose im allgemeinen als zureichend anerkannten narkotischen Grenzkonzentrationen zu sistieren ist, damit nun auch ein Partialvorgang der gewöhnlichen Zellnarkose klargelegt worden ist. So folgt aus den vorher referierten Versuchen über die Beeinflussung der Enzymreaktionen durch die Narkotika durchaus noch nicht ohne weiteres, dass etwas derartiges, wie speziell die dort erwähnten Dispersitätsverringerungen, bei der Narkose der Zellen eine wesentliche Rolle spielt. Wir sahen ja, dass nach den bisherigen Erfahrungen zur Hemmung der Enzymreaktionen weit grössere Mengen Narkotikum notwendig sind, als zur Unterbrechung derjenigen Zellfunktionen, deren Unterbrechung eben für gewöhnlich als Symptom der eingetretenen Narkose gilt, wie Aufhören der Nervenerregbarkeit, speziell der Reflexerregbarkeit, wie Aufhören der Protoplasmaströmung oder der Zellteilung. Damit ist aber nicht gesagt, dass hier eine ganz willkürliche Festsetzung einer bestimmten Konzentrationsgrenze vorgenommen werden soll, um in einem Fall von Narkose zu sprechen, im anderen Fall von etwas ausserhalb des physiologischen Interesses Gelegenem. Wie wenig dies zutrifft, werden einige Beispiele sofort klar legen:

Wenn man die Protoplasmaströmung in Pflanzenzellen durch verschiedene Narkotika hemmen will, so braucht man dazu bestimmte ge-

---

[1]) Anm. bei der Korrektur: Über Aufhebung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks ohne Verminderung des O_2-Verbrauchs s. H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. **61**, 81 (1914).

ringfügige Konzentrationen der einzelnen Stoffe; entfernt man die Narkotika wieder, so beginnt die Strömung von neuem, die Narkose der Protoplasmaströmung ist also ein reversibler Vorgang. Verwendet man statt der Grenzkonzentrationen für die Sistierung der Strömung entsprechend höhere Konzentrationen, so tritt, wie aus den früher erörterten Versuchen von Czapek (siehe S. 420) zu ersehen ist, Exosmose des Zellinhalts ein; dieser Prozess bedeutet eine irreversible Permeabilitätssteigerung. Oder: behandelt man einen Muskel lokal mit einem Narkotikum in einer Konzentration, welche eben die Funktion des Muskels, d. h. seine Kontraktilität aufhebt, so entsteht kein Ruhestrom als Zeichen einer Permeabilitätssteigerung (siehe Kap. 12); wäscht man das Narkotikum wieder fort, so ist die vorher narkotisierte Strecke wieder erregbar. Verwendet man dagegen eine höhere Narkotikumkonzentration, so entsteht, wie durch Verletzung, ein Ruhestrom, der irreversibel ist[1]). Besonders offensichtig demonstrieren die irreversible Permeabilitätssteigerung durch grosse Dosen Narkotikum die Versuche über die Hämolyse mit den narkotisch wirkenden Stoffen; die früher (S. 408) erörterten Versuche von Führer und Neubauer wurden ja auf S. 459 noch einmal zitiert, um darauf aufmerksam zu machen, dass für diesen in der gegenseitigen Abstufung der wirksamen Konzentrationen der Narkose ähnlichen Prozess etwa zehnmal grössere Konzentrationen erforderlich sind, als bei Narkose. Früher, bei Erörterung der Lipoidtheorie der Durchlässigkeit, wurden die Hämolysen als Folgen der Weglösung der Lipoide aus der Plasmahaut gedeutet (S. 409); bei Erörterung des von Traube betonten Zusammenhangs zwischen Permeabilität und Oberflächenaktivität wurde erwähnt (S. 422), dass nach der Auffassung von Czapek diese Hämoglobinexosmosen ebenso wie die von ihm selbst beobachteten Gerbstoffexosmosen deshalb eintreten, weil bei einer bestimmten Konzentration der einzelnen Narkotika die Grenzflächenspannung zwischen Protoplast und Lösung gleich Null wird. Nach den jetzt gesammelten Erfahrungen können wir auch annehmen, dass bei den irreversibel wirkenden hohen Konzentrationen die Kolloide der Plasmahaut ausflocken und auf die Weise die normale relative Semipermeabilität der Zellen verloren geht[2]). Auf jeden Fall kann als Zellnarkose aber nur

---

[1]) Höber, Pflügers Arch. 120, 492 (1907).

[2]) Über den hiernach allgemein zu erwartenden Zusammenhang zwischen Lipoidlöslichkeit, Oberflächenaktivität, narkotischer Kraft und Giftigkeit siehe u. a. Böeseken u. Waterman, Koninkl. Akad. Amsterdam 1912, 928; H. J. Hamburger, de Haan u. Bubanovic, ebenda 1911, 982; auch H. J. Hamburger u. de Haan, Arch. f. Physiol. 1913, 77. Ferner Kap. 10.

eine Beeinflussung gelten, welche reversibel ist. Deshalb ist eine von Hans Meyer zur Veranschaulichung des Narkoseprozesses vorgenommene Erweiterung seiner Lipoidtheorie auch nicht gut zu akzeptieren. Hans Meyer[1]) stellt sich nämlich vor, dass bei der Narkose die Zell-Lipoide durch die Narkotika erweicht werden, so dass ihre Durchlässigkeit sich steigert; die daraus sich ergebenden chemischen Wechselwirkungen seien dann die Ursache für die abnorme Erregbarkeit. Hans Meyer verweist zugunsten dieser Vermutung hauptsächlich auf die durch Chiari[2]) erwiesene Beschleunigung der Autolyse durch Ätherisierung, sowie auf das Verschwinden des Froschhautstromes in der Narkose; die Verstärkung der Autolyse sei auf ausgiebigere Vermischung der Zellbestandteile nach Aufhebung der Zellimpermeabilität durch den Äther, das Verschwinden des Hautstromes auf Vergrösserung einer bis dahin nur partiellen Ionendurchlässigkeit zurückzuführen. Aber solche Zustände, wie sie Chiari erzeugte, und wie sie nur durch lange anhaltende und überstarke Narkotisierung erzeugt werden können, können eben nicht zum Vergleich mit den Effekten der typischen Narkose herangezogen werden; denn diese ist ein reversibler Vorgang, die Verstärkung der Autolyse durch den Äther ist, ebenso wie die genannten Hämolysen und die Permeabilitätssteigerung des Muskels, irreversibel. Der zweite von H. Meyer hier angezogene Vorgang, das Verschwinden des Hautstromes unter Narkose, ist freilich reversibel, aber die Deutung im Sinne einer Permeabilitätssteigerung durch die Narkose ist nicht einwandfrei; es ist unbewiesen, dass, wie Alcock u. a. wollen, der Hautstrom einer bestimmten Ionendurchlässigkeit einer stabilen und inerten Membran entspricht, er kann auch der Ausdruck des Stoffwechsels der lebenden Zellen sein, aus denen die Membran aufgebaut ist, und kann darum wegnarkotisiert werden (siehe Kap. 12).

Wieviel auf die Einhaltung bestimmter geringfügiger Narkotikumkonzentrationen ankommt, folgt denn auch daraus, dass eine reversible Beeinflussung der Permeabilität durch die Narkotika keineswegs in einer Erhöhung, viel eher, wie es scheint, in einer Verringerung besteht. Osterhout[3]) hat z. B. seine früher (S. 361) beschriebenen Leitfähigkeitsmessungen an den Zylindern aus geldrollenartig aufeinandergelegten Scheiben von Laminaria neuerdings in der Richtung erweitert, dass er dem die Zylinder durchtränkenden Meerwasser kleine Mengen

[1]) Hans Horst Meyer, Münch. mediz. Wochenschr. 1909 Nr. 31.
[2]) Chiari, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 256 (1909).
[3]) Osterhout, Science **37**, 111 (1913).

von Narkotikum zusetzte; er fand, dass dann die Leitfähigkeit abnahm, um beim Wegspülen des Narkotikums zum Ausgangswert zurückzukehren, während bei Zusatz grösserer Mengen Narkotikum die Leitfähigkeit eine irreversible Zunahme erfuhr. Ferner beobachtete Lepeschkin[1]), dass bei Spirogyren die Permeabilität für Farbbasen und für Salpeter nach Zusatz von Äther oder Chloroform abnahm, eine Angabe, deren Richtigkeit freilich von Ruhland[2]) bestritten wird[3]). Erwähnt sei in diesem Zusammenhang auch die interessante Beobachtung von Arrhenius und Bubanovic[4]), dass kleine Mengen verschiedener Narkotika die Hämolyse infolge von Hypotonie hemmen, während grössere, wie bekannt, sie steigern. Endlich verweise ich auch noch einmal auf meine eigenen früher (S. 457, siehe auch Kap. 12) erwähnten Versuche über die Beeinflussung der Salzruheströme durch Narkotika, aus denen ebenfalls der Schluss gezogen werden kann, dass, wenn etwa Kalisalze durch Auflockerung der Plasmahaut stromerzeugend wirken, die Hemmung der Stromentwicklung durch die Narkotika eine Verdichtung, eine Permeabilitätsverminderung bedeutet.

Narkose und Adsorption. Wenn wir durch all dieses darauf aufmerksam geworden sind, dass eine kritiklose Anwendung der mit hohen Narkotikumkonzentrationen gewonnenen Erfahrungen auf den Vorgang der Zellnarkose dazu führen kann, dass man die durchaus voneinander zu trennenden Vorgänge der Vergiftung und der Narkose konfundiert, so lässt sich andererseits auch ein Verständnis dafür gewinnen, dass die Narkotika auf Enzyme innerhalb der Zellen schon in geringerer Konzentration zu wirken vermögen, als sie es ausserhalb der Zellen können, ohne dass man es im einen und anderen Fall etwa mit verschiedenen Enzymen zu tun hätte. Wir verdanken hauptsächlich I. Traube den Hinweis, dass die narkotischen Grenzkonzentrationen nicht bloss den relativen Lipoidlöslichkeiten symbat sind, sondern auch den Oberflächenaktivitäten (siehe S. 415 und Tabelle S. 210). Danach könnte man sich vor-

---

[1]) Lepeschkin, Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. **29**, 349 (1911).

[2]) Ruhland, Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **51**, 376 (1912).

[3]) Lillie [Americ. Journ. of physiol. **29**, 372 (1912) u. **31**, 255 (1913)] beobachtete, dass aus Arenicola-Larven reichlich Pigment austritt, wenn man sie in reine *Na*-Salzlösungen bringt, und dass dieser Austritt durch Zusatz von Narkotikum gehemmt werden kann. Auch er schliesst daraufhin auf eine Permeabilitätsverringerung durch die Narkose. Ich halte seine Versuche jedoch nicht für beweisend, weil der Pigmentaustritt nur infolge ganz abnorm heftiger, tödlich wirkender Reizung zustande kommt. Siehe S. 493.

[4]) Arrhenius u. Bubanovic, Meddel. K. Vetensk. Akad. Nobelinstitut **2**, Nr. 32 (1913).

stellen, dass die Narkotika die Enzymwirkungen dadurch hemmen, dass sie in die Grenzfläche zwischen den als disperse Phase anwesenden kolloiden Enzymen und ihrem Dispersionsmittel hineingehen und das Substrat der Enzymwirkung vom Ort der Reaktion verdrängen (s. S. 213). J. Traube[1]) erinnert, um diese auf Adsorption beruhende Wirkung zu verdeutlichen, an lange zurückliegende merkwürdige Versuche von Liebreich[2]), nach denen gewisse chemische Reaktionen, die in kapillaren Räumen vor sich gehen, nicht in unmittelbarer Nähe von deren Wand sich abspielen, sondern nur in der Mitte des Raums; die Nachbarschaft der Wand ist also „toter Raum", von hier sind wegen der Oberflächenaktivität der einen Reaktionskomponenten die anderen weniger aktiven verdrängt. Mit dieser Vorstellung der „Fermentnarkose" durch Adsorption harmoniert eine ganze Anzahl von Beobachtungen aus der letzten Zeit. So wird nach O. Warburg[3]) die Verbrennung der Oxalsäure, welche in einer Suspension von Blutkohle in Wasser stattfindet, von den Urethanen narkotisch gehemmt, wobei die Wirkungsstärke in der gewöhnlichen Weise vom Methyl- über Äthyl- und Propyl- zum Phenylurethan ansteigt (siehe hierzu und zum folgenden auch Kap. 14). Nach Meyerhof[4]) wird auch das Prototyp eines anorganischen Fermentprozesses, die H_2O_2-Zersetzung durch das kolloide Platin von den Narkotika in der typischen Konzentrationsabstufung und zu einem erheblichen Teil reversibel verlangsamt; dabei fällt zugunsten der Adsorptionsauffassung besonders ins Gewicht, dass eine Verminderung in der Zahl der im Ultramikroskop sichtbaren Platinteilchen, also eine Fällung nicht nachzuweisen ist. Meyerhof[5]) zeigte ferner, wie bereits Seite 459 besprochen wurde, dass auch Invertaselösungen narkotisierbar sind. Dass auch dabei die Adsorption an der Oberfläche des kolloiden Enzyms wesentlich ist, dafür kann erstens angeführt werden, dass die relative Wirksamkeit eines Narkotikums bei der geringsten Konzentration am grössten ist; dies veranschaulicht die Figur 51 (S. 468), in der auf der Abszisse die molekularen Konzentrationen verschiedener einwertiger Alkohole, auf der Ordinate die prozentischen Hemmungen der Inversion abgetragen sind; die Kurven erinnern an Adsorptionskurven (s. S. 207). Zweitens spricht für Adsorption, dass nach Meyerhof die Hemmung der In-

[1]) J. Traube, Pflügers Arch. **153**, 276 (1913).
[2]) Liebreich, Zeitschr. f. physik. Chem. **5**, 529 (1890).
[3]) O. Warburg, Pflügers Arch. **155**, 547 (1914).
[4]) Meyerhof, Pflügers Arch. **157**, 280 (1914).
[5]) Meyerhof, Pflügers Arch. **157**, 251 (1914).

vertasewirkung durch Narkotikum meist mit der Verdünnung des Rohrzuckers zunimmt. Das muss natürlich so sein, wenn man sich vorstellt, dass das Narkotikum den Rohrzucker von der Enzymoberfläche verdrängt; denn wenn bei ein und derselben Narkotikumkonzentration stets die gleiche Menge Rohrzucker verdrängt wird, so ist der Effekt relativ umso grösser, je kleiner die Zuckerkonzentration.

Vor allem gewährt diese Auffassung der Fermentbeeinflussung aber auch einen Einblick, warum ein und derselbe chemische Vorgang, wie z. B. die Oxydationen oder die alkoholische Gärung, im Zellpressaft einer so viel grösseren Narkotikumkonzentration zur Hemmung bedarf,

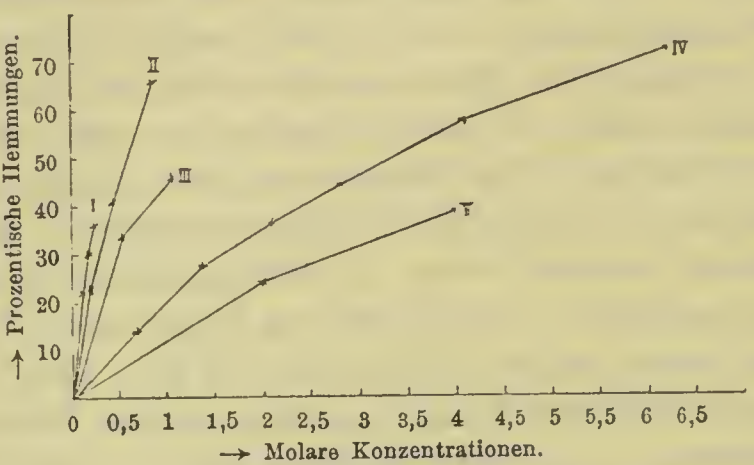


Fig. 51.

I Gärungsamylalkohol. II Isobutylalkohol.
III norm. Propylalkohol. IV Äthylalkohol.
V Methylalkohol.

als in der intakten Zelle. O. Warburg[1]) hat dies folgendermassen gedeutet: das organisierte Protoplasma ist strukturiert, es enthält Phasengrenzflächen, diese sind Sitz der intrazellulären Enzyme, und an diesen Grenzen werden oberflächenaktive Stoffe, wie die Narkotika, angereichert; wo Grenzflächen sind, da wird also die Narkotikumwirkung durch Adsorption verstärkt, wo sie fehlen, da kommt das Narkotikum nur in der niedrigeren Konzentration des freien Lösungsraums zur Wirkung (siehe hierzu auch Kap. 14 und 15). Für diese Hypothese ist manches angeführt worden; vor allem erklärt sie, warum schwerlösliche oberflächenaktive Narkotika, wie Thymol, Toluol, Heptylalkohol oder Phenylurethan, manche Pressäfte überhaupt nicht beeinflussen, während sie die lebenden Zellen narkotisieren (Dorner[2]). Diese auffällige, z. T. lange be-

[1]) O. Warburg, Wirkung der Struktur auf chemische Vorgänge in Zellen. Jena 1913.

[2]) Dorner, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 81, 99 (1912), auch Usui, ebenda 81, 175 (1912).

kannte Differenz hat zur Unterscheidung von „Zellgiften“ und von „Fermentgiften“ Anlass gegeben; aber nach O. Warburg beruht dies Verhalten bloss darauf, dass selbst in den konzentrierten Lösungen dieser schwerlöslichen Stoffe die für die Fermente kritische narkotische Konzentration noch nicht erreicht ist, dass sie dagegen in den Zellen erreicht und überschritten werden kann, weil in ihnen durch die Grenzflächen die Narkotika adsorptiv konzentriert werden. Zugunsten der Warburgschen Hypothese kann ferner etwa angeführt werden, dass man auch durch künstliche Strukturbildung innerhalb von Fermentlösungen die Wirkung einer Narkotikumkonzentration verstärken kann; so zeigte kürzlich Meyerhof (loc. cit.), dass, wenn man Invertase an kolloides Eisenhydroxyd adsorbiert, dessen fermentative Wirkung unverändert bleibt, dass aber die Wirksamkeit einer bestimmten Narkotikumkonzentration, besonders wenn es sich um eines der schwerlöslichen Narkotika handelt, dadurch eine (allerdings nicht erhebliche) Steigerung erfahren kann[1]).

Noch einmal die Bedeutung der Lipoide. Hiernach wäre also das Wesen der Zellnarkose die Überschichtung der fermentativaktiven Strukturflächen im Innern der Zellen mit Narkotikum infolge von Adsorption. Von den Lipoiden ist in dieser, wie in der vorher diskutierten kolloidchemischen Definition nicht mehr die Rede. Und doch müssen wir uns noch einmal fragen, ob wirklich ein volles Verständnis der Vorgänge bei der Narkose ohne die Annahme einer Beteiligung der Lipoide möglich ist. Es ist schwer, heute etwas bestimmtes darüber zu sagen. Sicherlich müssen ja die Narkotika, um an den vermeintlichen Ort ihrer Wirkung im Zellinnern zu gelangen, die Zelloberfläche permeieren können; das vorige Kapitel hat darüber belehrt, dass die Bedingungen, die erfüllt

[1]) Zugunsten der Annahme, dass die Narkotika auf die Fermente durch ihre Adsorption wirken, kann auch angeführt werden, dass die Wirkungsstärken der verschiedenen Narkotika sich öfter entsprechend dem „Kapillargesetz“ von Traube nach Potenzen von 3 abstufen (S. 211 und 418). Es gibt allerdings auch manche Ausnahmen von dieser Regel. Siehe dazu Traube, Pflügers Arch. **153**, 276 (1913), Nothmann-Zuckerkandl, Biochem. Zeitschr. **45**, 412 (1912), Vernon, ebenda **47**, 374 (1912), Führer, Zeitschr. f. Biol. **57**, 465 (1912), — Entsprechend seiner „Haftdrucktheorie“ der Osmose führt J. Traube gelegentlich (z. B. Pflügers Arch. **140**, 125 und **153**, 284) die verschiedene narkotische Kraft der verschiedenen Stoffe auf die Unterschiede in der Geschwindigkeit der Osmose infolge von Differenzen des Haftdrucks zurück. Da die Narkose jedoch ein Gleichgewichtszustand ist, so ist dies irrtümlich. Der gleiche Fehler liegt der Annahme zugrunde, es müsse ein Organ mit grossem Lipoidgehalt auf eine geringere Narkotikumkonzentration ansprechen, als ein Organ mit kleinem Lipoidgehalt: Choquard, Zeitschr. f. Biolog. **60**, 3 (1913), G. Otto, ebenda **49**, 165 (1912).

sein müssen, damit eine chemische Verbindung ohne weiteres diosmieren kann, noch nicht genügend bekannt sind, dass aber trotz aller vorgebrachten Gegengründe immer noch vieles für den Mechanismus der Auflösung in Lipoiden der Plasmahaut als Grundlage der „physikalischen Permeabilität" spricht. Und greifen wir auf die speziellen Argumente der Lipoidtheorie der Narkose zurück, durch welche dieselbe zunächst so ausgezeichnet gestützt erschien, so ist, wie wir nunmehr gesehen haben, zwar ein grosser Teil eine ebenso gute Stütze für eine Kolloid- oder eine Adsorptionstheorie der Narkose, aber eine der besten Stützen der Lipoidtheorie bleibt auch nach wie vor ein Reservat dieser Lehre, nämlich das schlagende Experiment von Hans Horst Meyer, das den Einfluss der Temperaturkoeffizienten der narkotischen Kraft mit den Temperaturkoeffizienten der Verteilungsquotienten der Narkotika in Zusammenhang brachte (S. 452). Endlich bleibt es fraglich, ob man die anscheinend mit der Narkose Hand in Hand gehenden Permeabilitätsverringerungen wird erklären können, ohne von den Lipoiden Notiz zu nehmen. Lillie[1]) hat zu deren Erklärung ein gewiss etwas grobes Schema entworfen: er rechnet mit einer Volumzunahme der Lipoidpartikeln in der Plasmahaut durch Imbibition mit dem Narkotikum; darauf glaubt er ebenso wohl die Permeabilitätsverringerung in der Narkose, wie die Abnahme der Fähigkeit, auf einen Reiz mit Permeabilitätssteigerung zu reagieren, zurückführen zu können. Ähnliche Ansichten entwickelte neuerdings S. Loewe[2]) auf Grund von Messungen der Leitfähigkeitsverringerungen, welche mit Salzlösung durchtränkte Lipoiddiaphragmen bei Zusatz von Narkotikum erfahren. Doch lässt sich auf all dies vorläufig kein bestimmtes Urteil über den faktischen Anteil der Lipoide am Narkoseprozess gründen.

Überhaupt hat die vorausgegangene Darstellung der Theorien der Narkose wohl darüber belehrt, dass man vorderhand mehr von Erklärungsmöglichkeiten zu reden hat, als von wohl fundierten Lehren. Es fehlen ja vor allem noch die systematischen rein physikochemischen Untersuchungen über den Einfluss der Narkotika auf den Lösungszustand der verschiedenen organischen Kolloide, der Eiweisskörper wie der Lipoide, ebenso fehlen grössere Versuchsreihen über den Einfluss der Narkotika auf die osmotischen und elektrischen Eigenschaften von Membranen verschiedensten Materials. Es fehlt noch die Fähigkeit, in genügender Weise die historisch gewordene pharmakologische Klasse der Narkotika gegen zahlreiche, neuerdings als narkotikumähnlich er-

[1]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. 29, 372 (1912).
[2]) S. Loewe, Biochem. Zeitschr. 57, 161 (1913).

kannte Stoffe abzugrenzen, wie z. B. die vielgenannten und oft zu den Narkotika gerechneten Magnesiumsalze, die Kalziumsalze u. a.; es fehlt auch an Kenntnissen, um die reversible Erregbarkeitshemmung, die man mit Hilfe von Lösungen von Rohrzucker, Traubenzucker und anderen indifferenten lipoidunlöslichen kapillarinaktiven Stoffen — wohl durch blosses Auslaugen der normalen Elektrolyte — erzeugen kann (S. 496), gegen die typische Narkose mit lipoidlöslichen, kapillaraktiven Stoffen abzugrenzen. Vielleicht, dass gerade hier die neuerdings vorgebrachten Erklärungen der Narkose auf Grund der aufgefundenen kolloidchemischen Beziehungen aufklärend wirken. Das alles wird sich aber erst zeigen, wenn die zahlreichen Keime, die nun gelegt sind, sich weiter entwickelt haben.

Zehntes Kapitel.

Die physiologischen Wirkungen einzelner Elektrolyte.

Die Nahrungsstoffe bestehen bekanntlich aus den Hauptgruppen der Eiweisskörper, Kohlehydrate, Fette, Lipoide, Salze und Wasser. Davon repräsentiert das Wasser das Reaktionsmedium, ohne welches, gerade so wie viele chemische Reaktionen, auch die im lebenden Körper sich abspielenden unmöglich sind, und welches wegen einiger notwendiger Verluste durch die Haut, die Atmungsorgane, die Nieren fort und fort von neuem zugeführt werden muss. Eiweisskörper, Kohlehydrate und Fette geben durch ihre Spaltung und Oxydation die nötige freie und gebundene Energie her. Die Lipoide können zum Aufbau der Zellgerüste inklusive der Plasmahaut Verwendung finden. Allein die Bedeutung der Salze erscheint zunächst rätselhaft. Mit der Feststellung, dass sie stets durch eine Reihe von Sekreten und Exkreten, wie Milch, Schweiss, Sperma, Harn, Fäzes, abgegeben werden, ist die Frage natürlich nicht erledigt; selbst wenn man diese Abgaben mit dem starken Verbrauch von Zellen in Zusammenhang bringt, welche von Jugend auf gewisse Salze enthalten, und deren Ersatz durch neue Zellen demnach auch einen Salzbedarf erzeugt, bleibt ja die Frage offen, wozu den Zellen die Salze dienen. Wie das Kochsalz oder das Kaliumchlorid in den Körper eingeführt wird, so kommt es auch wieder aus ihm heraus, es passiert also unverändert den Körper. Aber trotz dieses anscheinenden Mangels jeglicher Aktivität sind die Salze für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge nicht zu entbehren. Nicht allein, wie seit Liebig feststand, für das Leben der Pflanzen! Vor

40 Jahren zeigte Forster[1]) in einem berühmt gewordenen Experiment, dass Hunde, welche man mit in destilliertem Wasser ausgelaugten und auf diese Weise salzarm gemachten Fleischrückständen reichlich nährt, rasch zugrunde gehen. Es mag sein, dass dies Experiment heute nicht mehr als ganz stichhaltig gelten kann[2]), aber jedenfalls machte es doch die Unentbehrlichkeit der Salze sehr wahrscheinlich. Seitdem haben wir erfahren, mit welcher Zähigkeit die Tiere sowohl im Hunger wie bei einseitiger Ernährung mit Bevorzugung bestimmter Salze an ihrer normalen Salzzusammensetzung festhalten, und haben damit neue Argumente für die offenbare Bedeutung der Salze gewonnen[3]). Jedoch erst die im letzten Jahrzehnt von der physikalischen Chemie inspirierten systematischen Forschungen über die Wirkungsfähigkeiten der einzelnen Salze gegenüber den einzelnen Zellsorten bringen den Beweis ihrer allgemeinsten Bedeutung und führen uns zu gleicher Zeit dem Verständnis für die Natur ihrer Wirkungen entgegen.

Die Beziehungen der Elektrolyte zu den Kolloiden der Zellen. Der Biologe unterschied früher im Gegensatz zu den anderen Naturforschern neben den drei gewöhnlichen noch einen vierten Aggregatzustand, den sogenannten „festflüssigen" oder „halbflüssigen"[4]), welcher das Protoplasma als den Träger des Lebens kennzeichnen sollte, und man bezog ihn ganz richtig auf den für den Organismus so charakteristischen reichen Besitz an Kolloiden. Wir haben nun im siebenten Kapitel deren Eigenschaften kennen gelernt und ihre hervorstechendsten Merkmale in den Beziehungen zu den Salzen oder allgemeiner, zu den Elektrolyten gefunden. Diese physikalische Chemie der Kolloide, deren wesentliche Stücke erst wenige Jahre alt sind, schuf mit einem Schlage Licht sowohl in der bis dahin nur zum Teil beantworteten Frage nach der Bedeutung der Kolloide, wie in der nach der Bedeutung der Salze für den Organismus. Ein grosser Teil der Bedeutung beider, der Kolloide, wie der Salze, liegt in ihren gegenseitigen Beziehungen zueinander.

---

[1]) Forster, Zeitschr. f. Biol. 9, 297 u. 369 (1873); auch Lunin Zeitschr. f. physiol. Chemie 5, 31 (1881); Falta u. Noeggerath, Hofmeisters Beitr. 7, 313 (1905).

[2]) Siehe dazu: Abderhalden, Lehrbuch d. physiol. Chemie 2. Aufl. (1909), Vorlesung 16.

[3]) Siehe: P. Morawitz in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie IV, 2, S. 239 ff.

[4]) Siehe dazu: E. Brücke, Die Elementarorganismen, Sitzungsber. d. Wien. Akad. 44, 385 (1861). Nägeli u. Schwendener, Das Mikroskop. 2. Aufl. S. 548 (1877).

Wir wollen im folgenden die beweisenden Tatsachen Revue passieren lassen. Es handelt sich dabei ganz vorwiegend um Experimente, in welchen funktionelle Änderungen studiert werden, welche durch die Änderung im Elektrolytgehalt in der Umgebung der Zellen herbeigeführt werden. Erfährt man dies, so wird man gemäss den früheren Auseinandersetzungen (Kap. 8 und 9) natürlich die Frage aufwerfen, wie denn ein Effekt, der sich im funktionellen Verhalten äussern soll, bei den Salzen möglich sein kann, wo doch nachgewiesen wurde, dass das Gros der Zellen durch die Plasmahaut vollständig oder wenigstens sehr stark gegen das Eindringen von Salzen von aussen geschützt ist. Aber sobald wir uns erinnern, dass wir die Plasmahaut aus den verschiedensten Gründen als ein kompliziertes und aktives Organ der Zellen auffassen mussten (siehe besonders S. 414 und 438 ff.), brauchen wir keine Bedenken zu tragen, mindestens einen Teil der Salzwirkungen in die oberflächliche Plasmahaut lokalisiert zu denken und die funktionellen Alterationen als Folgen von Plasmahautalterationen aufzufassen.

Ich beginne mit einer Gruppe von Elektrolyten, welche für den Physiologen nur von untergeordneter Bedeutung ist und mehr den Pharmakologen und Mediziner interessiert. Ich erwähne sie an dieser Stelle aber deswegen, weil sie sich gut dafür eignet, das Verhältnis der Protoplasmakolloide zu den Ionen zunächst einmal zu exemplifizieren.

Primärwirkungen der Elektrolyte auf die Plasmahautkolloide. Es ist ein sehr landläufiges Faktum, dass die Schwermetallsalze, die anorganischen Säuren und Laugen Protoplasmagifte sind; man darf nun, glaube ich, behaupten, dass der Sitz ihres primären Angriffes in den meisten Fällen die Plasmahaut mit ihren Kolloiden (Eiweiss und Lipoide) ist. Wenn freilich einmal die Plasmahaut desorganisiert ist, dann werden auch Wirkungen im Innern des Protoplasmas folgen, welche keineswegs bloss Reaktionen mit den Kolloiden zu sein brauchen; man denke ja nur an den Einfluss der Wasserstoff- und der Hydroxylionen auf so viele hydrolytische Spaltungen! Den Beweis für den unmittelbaren Angriff auf die Plasmahautkolloide erblicke ich aber in folgenden noch näher zu erörternden Fakten: 1. hängt die Kataphorese ganzer suspendierter Zellen, geradeso wie die der Kolloidpartikel, speziell Plasmahautkolloide, von den Elektrolyten des Suspensionsmittels ab, mögen sie Säuren, Laugen oder auch Neutralsalze sein; 2. zeigen sich die Elektrolytwirkungen gegenüber den Zellen, geradeso wie gegenüber den Kolloiden, von Dissoziationsgrad, Adsorbierbarkeit, Wertigkeit und

Lösungstension abhängig; 3. erleidet der Angriff stark dissoziierter Elektrolyte auf das Protoplasteninnere, offenbar durch die Zwischenschaltung der primär zu überwindenden Plasmahaut, im Vergleich zu gewissen schwächer dissoziierten, aber lipoidlöslichen, also wohl permeierenden Elektrolyten eine Verzögerung; 4. verlieren die Zellen unter der Einwirkung gewisser Elektrolyte am ehesten ihre normale Semipermeabilität, wenn sie durch die Ionen entladen, „isoelektrisch" gemacht werden, d. h. also wohl, wenn ihre Plasmahautkolloide zur maximalen Ausflockung gebracht werden.

Was den ersten Punkt anlangt, so habe ich [1]) gezeigt, dass die roten und weissen Blutkörperchen vom Menschen und vom Frosch, welche in den Lösungen von Rohrzucker oder von den Neutralsalzen der Alkalien und Erdalkalien suspendiert sind, im Potentialgefälle zur Anode wandern; dasselbe gilt für Hefezellen [2]), für Bakterien [3]) und für Spermatozoen [4]). Ich führte diese Tatsache darauf zurück, dass die Plasmahautkolloide Eiweiss und Lecithin ebenfalls gewöhnlich anodische Konvektion zeigen (siehe S. 237 und 331). Die Richtung der Kataphorese kehrt sich um, sobald man dem Suspensionsmittel der Blutkörperchen oder der Hefe kleine Mengen von Säure, von Kupfer-, Silber-, Eisen- oder Aluminiumsalz zusetzt, geradeso wie auch Eiweiss und Lecithin durch diese positiv geladen werden [5]).

Dissoziationsgrad und Giftigkeit der Schwermetallsalze. Zum Beweis der anderen aufgestellten Sätze will ich zunächst einige Experimente über die Messung der Desinfektionskraft der anorganischen Verbindungen anführen. Paul und Krönig [6]) wählten zur Beurteilung der Desinfizientien die Sporen des Milzbrandbazillus; zwar sind diese nicht so empfindlich wie die vegetativen Formen, welche schon extrem verdünnte Lösungen der Gifte nicht vertragen; dafür bietet aber die notwendige Benutzung stärkerer Lösungen gerade den Vorteil, dass die Unterschiede im Gehalt äquivalenter Lösungen an

---

[1]) Höber, Pflügers Arch. **101**, 607 (1904) u. **102**, 196 (1904).

[2]) Noch nicht veröffentlichte Versuche.

[3]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 385 (1904); Cernovodeanu u. Henri, Compt rend. Soc. Biol. **61**, 200 (1906).

[4]) Lillie, American Journ. of physiol. **8**, 273 (1903). Die Angabe des Verf., dass manche rote und weisse Blutkörperchen vom Frosch positiv sind, kann ich nicht bestätigen.

[5]) Höber, loc. cit. und S. 364 ff., S. 346 u. 370. Ferner Kozawa, Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

[6]) Paul u. Krönig, Zeitschr. f. physik. Chemie **21**, 414 (1896); Zeitschr. f. Hygiene **25**, 1 (1897).

Ionen und an undissoziierten Molekülen, also die Unterschiede im Dissoziationsgrad viel ausgesprochener sind, als bei unendlich schwachen Lösungen. Es lässt sich also viel leichter entscheiden, ob als Gifte die Ionen oder die neutralen Moleküle fungieren.

Mit den Quecksilbersalzen erhält man folgende Resultate, welche in derjenigen Anzahl von Bakterienkolonien ausgedrückt sind, die nach gleich langer Einwirkung der Salze auf ungefähr gleiche Quanta Sporen auf Agar noch zur Entwicklung kommen:

$HgCl_2$	1 Mol:	64	Liter	nach	20	Min.	7	Kol.	nach 85	Min. 0 Kol.
$HgBr_2$	„	64	„	„	„		34	„	„	„ 0 „
$HgCy_2$	„	16	„	„	„		∞	„	„	„ 33 „

Da von den drei Salzen das Chlorid am stärksten, das Cyanid am schwächsten dissoziiert ist, so kann man behaupten, dass der Desinfektionswert sich nicht nach dem Gesamtquecksilbergehalt richtet, sondern nach dem Gehalt an Quecksilberionen.

Wir wollen diesen Satz wegen einiger scheinbarer Ausnahmen, von denen weiterhin die Rede sein wird, zunächst noch etwas reichlicher illustrieren.

Dissoziation und Giftigkeit komplexer Schwermetallsalze. Will man neben Chlorid, Bromid und Cyanid auch das schwer lösliche Jodid mit in den Kreis der Untersuchungen ziehen, so muss man es erst durch Überführung in eine löslichere komplexe Verbindung verwendbar machen. Fügt man zu einem Mol HgJ_2 zwei Mole KJ, so entsteht das komplexe Salz K_2HgJ_4, das nun natürlich nicht direkt mit den schon angeführten Salzen zu vergleichen ist; sondern auch diese müssen in die entsprechenden Körper K_2HgCl_4, K_2HgBr_4 und K_2HgCy_4 umgewandelt werden.

Man kann sich fragen, was man dann eigentlich für Eigenschaften an diesen neu gebildeten Salzen misst, in welcher Form das Quecksilber in ihnen enthalten ist, was der Zusatz von KCl mit der Löslichkeitserhöhung von $HgCl_2$ zu tun hat, wo man doch eher das Umgekehrte, eine Verminderung der Löslichkeit durch Zurückdrängung der Dissoziation durch das gleichnamige Ion Cl^- erwarten sollte (S. 114).

Wenn man Jodionen zu einer gesättigten Lösung von HgJ_2 gibt, dann verbinden sich die Ionen mit HgJ_2-Molekülen zu den komplexen Ionen $HgJ_4^=$; das Gleichgewicht in der Lösung ist nun gestört; wenn die Lösung mit festem HgJ_2 in Berührung ist, so löst sich Bodenkörper auf (siehe S. 119), die Löslichkeit des HgJ_2 nimmt also durch den Zusatz zu. Das Quecksilber ist nun eine Komponente des Anions geworden. Auf dieses merkwürdige atypische Verhalten wurde zuerst, in den fünfziger Jahren schon, Hittorf bei seinen grundlegenden Untersuchungen über die Überführungszahlen aufmerksam; denn er bemerkte, dass, ebenso wie hier das Quecksilber, so im Silbercyankalium $K^+AgCy_2^-$ das Silber, im Natriumplatinchlorid $Na_2^{++}PtCl_6^=$ das Platin, statt wie gewöhnlich zur Kathode, zur Anode wandern. Und auch bei der Bildung dieser Komplexverbindungen wird die Löslichkeit der einen Komponente durch den Zusatz der anderen erhöht.

Eines der bekanntesten Beispiele in dieser Hinsicht ist die Lösung von Silberchlorid in Ammoniak. Das Löslichkeitsprodukt $[Ag^+].[Cl^-]$ ist so klein, dass nur Spuren von $AgCl$ sich in Wasser lösen können (S. 166). Aber die NH_3-Moleküle fangen die Ag-Ionen fort, es bilden sich die Ionen $Ag(NH_3)_2^+$; und mit immer neu sich bildenden Ag-Ionen geschieht immer wieder dasselbe. Oder ein anderes Beispiel: es löst sich das fast unlösliche Ferrohydroxyd in Cyankalium, indem die Ferroionen Fe^{++} sich mit 6 CN^- zu den bekannten Ferrocyanionen $Fe(CN)_6^{\equiv}$ vereinigen.

Wenn bloss in dieser Weise die Komplexbildung erfolgte, dann hätte deren Begünstigung in den Versuchen über Desinfektion durch Quecksilberionen nicht gerade viel Sinn; denn eben die Quecksilberionen würden dann ja in der Lösung ausgeschaltet. Aber die komplexen Ionen sind selbst wieder elektrolytisch dissoziiert, die freien Metallionen treten also neben den zusammengesetzten auf. Man kann dies aus sehr vielen Erscheinungen schliessen, z. B. aus dem Verhalten der verschiedenen Silberhalogenide gegenüber dem Ammoniak. Chlorsilber löst sich in diesem auf, Jodsilber nicht. Offenbar hängt das damit zusammen, dass das Löslichkeitsprodukt $[Ag^+].[Cl^-]$ zwar klein, aber immerhin viel grösser als das Produkt $[Ag^+].[J^-]$ ist. Wenn man nun in einer Lösung $Ag(NH_3)_2^+$-Ionen hat, so dissoziieren diese so viele Ag^+-Ionen ab, dass das Ionenprodukt $[Ag^+].[J^-]$ von vornherein überschritten ist, also Jodionen nicht noch nebenher existieren können; dagegen ist das Produkt $[Ag^+].[Cl^-]$ durch die Ag^+-Ionen in der Lösung eines komplexen Silberammoniumsalzes nicht erreicht. Oder man kann die sekundäre Dissoziation dieser Silberverbindungen auch daraus ableiten, dass Ammoniakzusatz deren Löslichkeit erhöht; offenbar, weil die Abspaltung der Ag+-Ionen dem Massenwirkungsgesetz entsprechend durch einen Überschuss von NH_3 verringert wird[1]).

Auch die komplexen Anionen der Quecksilberverbindungen dissoziieren freie Metallionen, also Hg^{++}, ab, und aus leicht begreiflichen Gründen in Mengen, die denen proportional sind, die die einfachen Salze abspalten. Daher lässt sich in der vorher genannten Weise, durch Bildung der komplexen Salze, die Wirkung der Quecksilberionen weiter prüfen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle enthalten:

K_2HgCl_4	1 Mol:	16 Liter	nach 90 Min.	0 Kol.
K_2HgBr_4	„	„	„ „	5 „
K_2HgJ_4	„	„	„ „	389 „
K_2HgCy_4	„	„	„ „	1035 „

Gerade aus der Existenz der sekundären Dissoziation folgt aber auch, dass, wenn die Komplexbildung durch Begünstigung der Löslichkeit in bestimmten Fällen gewisse Vorteile bietet, der Zusatz des komplexbildenden zu dem einfachen Metallsalz in immer steigender Menge durch Zurückdrängung der Dissoziation doch schliesslich ungünstig auf die Desinfektionskraft wirken muss. Die Hg-Ionen, die das Salz Na_2HgCl_4 abdissoziiert, müssen schliesslich fast verschwinden, wenn mehr und mehr $NaCl$ mit aufgelöst wird; und das äussert sich dann in der verminderten Desinfektionskraft solcher Lösungen:

[1]) Bodländer u. Fittig, Zeitschr. f. physik. Chemie 39, 597 (1902).

$HgCl_2$	1 Mol: 16 Liter	nach 6 Min.	8 Kol.	
„ + $NaCl$	„	„	„	32 „
„ + $2NaCl$	„	„	„	124 „
„ + $4NaCl$	„	„	„	382 „
„ + $10NaCl$	„	„	„	1087 „

Die Desinfektionskraft nimmt also rapide durch den Chlorionenzusatz ab.

Aus alle dem folgt wieder, dass es die *Hg*-Ionen sind, die desinfizieren, dass es also nicht, wie man früher annahm, auf den gesamten Quecksilbergehalt der toxischen Lösungen ankommt, sondern nur auf den Ionengehalt.

Was für Quecksilberverbindungen gilt, gilt ganz in der gleichen Weise für andere Schwermetallsalze. Das Nitrat, Chlorat und Acetat des Silbers, das benzolsulfosaure und kieselfluorwasserstoffsaure Silber sind deshalb gute Desinfizientien, weil sie stark dissoziiert sind; das Silberthiosulfat und das Argentamin dagegen als schlechte Leiter auch nur von schwacher Wirkung (Paul und Krönig). Das Sulfat, Chlorid und Acetat des Kupfers hemmen das Wachstum von Lupinenkeimlingen und töten sie schon, wenn nur $^1/_{51\,200}$ Mol in einem Liter Wasser enthalten sind; von der komplexen, wenige Cu^{++}-Ionen bildenden Verbindung, die der Zusammensetzung $1\,CuSO_4 + 1\,C_{12}H_{22}O_{11} + 3\,KOH$ entspricht[1]), kann dagegen bis zu $^1/_{400}$ Mol im Liter Lösung enthalten sein, und Giftwirkungen machen sich gerade erst bemerklich [Kahlenberg und True[2])].

Der Einfluss der Lipoidlöslichkeit auf die Giftigkeit. Nach diesen eindeutigen Resultaten in betreff der Frage nach der Wirksamkeit von Ionen ist es nun zunächst überraschend, dass Paul und Krönig konstatierten, dass das Nitrat, Sulfat und Acetat des Quecksilbers, obgleich sie viel stärker dissoziiert sind, als die vorher genannten Halogenide, viel schlechtere Desinfizientien sind als diese:

$HgCl_2$	1 Mol: 16 Liter	nach 6 Min.	43 Kol.	nach 30 Min.	0 Kol.
$Hg(NO_3)_2 + HNO_3$	16 „	„ 6 „	2000 „	„ 30 „	560 „
$HgSO_4 + 4H_2SO_4$	16 „	„ 6 „	1800 „	„ 30 „	592 „
$Hg(C_2H_3O_2) + C_2H_4O_2$	16 „	„ 6 „	2737 „	„ 30 „	1294 „

Hier in dieser offenbaren Ausnahme von der bisher bestätigten Regel dokumentiert sich meiner Meinung nach unzweifelhaft, dass bei dem Vergiftungsprozess die Plasmahaut eine gewisse Rolle spielt. Von den vier genannten Salzen ist allein das Chlorid lipoidlöslich und

[1]) Kahlenberg, Zeitschr. f. physik. Chemie 8, 587 u. 608 (1891).
[2]) Kahlenberg u. True, Botanical Gazette 22, 81 (1891).

mit seinem geringen Dissoziationsgrad direkt den organischen Verbindungen zu vergleichen; es braucht also wohl nicht, wie die anderen, zunächst an der Sporenoberfläche Halt zu machen, sondern dringt sofort ins Protoplasteninnere vor, während die stark dissoziierten Salze das Protoplasma erst töten können, nachdem die Oberfläche destruiert ist. Damit stimmt überein, dass nach Hirschfeld[1]) sich Blutkörperchen in Sublimatlösungen im Gegensatz zu Lösungen anderer Quecksilbersalze auflösen[2]).

Dissoziationsgrad und protrahierte Einwirkung der Schwermetallsalze. Der Versuch steht also keineswegs durchaus mit dem früheren im Widerspruch; aber er zeigt uns, dass es offenbar für die Desinfektionskraft einer Lösung nicht bloss auf ihre Zusammensetzung ankommen kann, sondern dass jedenfalls auch ein Zeitfaktor in dem ganzen Vorgang mit darin stecken muss[3]). In der Tat ist leicht zu zeigen, dass die auf den Ionengehalt zurückgeführten Wirkungsdifferenzen bei den einzelnen Salzen deutlich nur bei zeitlich begrenzter Einwirkung hervortreten; die Nichtbeachtung dieses zeitlichen Momentes hat schon mehrmals zu Einsprüchen gegen die Allgemeingültigkeit der Paul-Krönigschen Angaben geführt. Wenn z. B. Stevens[4]) und Clark[5]) fanden, dass für die Hemmung des Wachstums von Penicillium, Aspergillus und anderen Pilzen es weniger auf die Dissoziation als auf den Gesamtgehalt des Giftes ankommt, wenn Paul und Krönig selbst fanden, dass hinsichtlich der Entwicklungshemmung von Milzbrandsporen, die in Lösungen auskeimen sollen, $HgCl_2$ und $HgCy_2$ trotz der Verschiedenheit der Dissoziation einander gleichwertig sind, so liegt das daran, dass in solchen zum Unterschied von den vorher genannten Versuchen wenige giftige Ionen in der Lösung eines schlecht leitenden Salzes Gelegenheit erhalten, in langer Zeit denselben Schaden anzurichten, den viele in der Lösung eines stark dissoziierten in kurzer Zeit bewirken. Zugrunde gehen die Milzbrandsporen in einer $Hg(NO_3)_2$-Lösung so gut wie in einer äquivalenten Lösung von $HgCl_2$; nur dauert es verschieden lange[6]). — Wenn es einem daher darauf ankommt, die

[1]) Hirschfeld, Arch. f. Hygiene **63**, 275 (1907).

[2]) Siehe hierzu auch die S. 418 Anm. 1 zitierten Arbeiten von Adrian Brown, H. Schroeder und Shull.

[3]) Siehe dazu auch S. 226ff., ferner besonders die Untersuchungen von Paul, Birstein u. Reuss, Biochem. Zeitschr. **25**, 367; **29**, 202 u. 249 (1910).

[4]) Stevens, Botanical Gazette **26**, 377 (1898).

[5]) Clark, Botanical Gazette **28**, 289 (1899) u. Journ. of physic. chemistry **3**, 263 (1899).

[6]) Siehe darüber: Paul, Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 754 (1901).

Wirkung eines Metallions recht allmählich aufkommen zu lassen, dann wendet man am besten recht schwach dissoziierte Verbindungen an. Die Pharmakologen haben das auch schon seit langem unbewusst getan; wegen der milden Wirkung sind die schwach dissoziierten Verbindungen überhaupt in Gebrauch gekommen. Aber den Sinn ihrer Anwendung hat man erst hinterher bei der physikalischchemischen Analyse entdeckt. Der erste, der den Zusammenhang mit der elektrolytischen Dissoziation einsah, war Dreser[1]). Er untersuchte unter anderem die Hemmung der Hefegärung durch die gleichen Mengen verschieden gebundenen Quecksilbers, durch Quecksilberrhodanid und -cyanid und durch Kaliumquecksilberthiosulfat; er fand, dass letzteres viel weniger giftig war, als die Rhodan- und Cyanverbindung, und führte dann mit Recht für die schwache Wirkung des Thiosulfats dessen Dissoziation in die Ionen $K^+ + K^+ + Hg(S_2O_3)_2^{=}$, also den geringfügigen Gehalt von *Hg*-Ionen ins Feld, der erst aus der sekundären Dissoziation des komplexen $Hg(S_2O_3)_2^{=}$-Ions resultiert[2]).

Beiläufig soll hier noch auf ein scheinbares Desinfektionsvermögen der neutralen Alkalisalze aufmerksam gemacht werden. Nach Spiro und Bruns[3]) wird nämlich die desinfizierende Wirkung von Phenol erheblich durch Zusatz dieser Salze, z. B. von Kochsalz verstärkt. Spiro und Bruns geben unzweifelhaft die richtige Erklärung, wenn sie die Wirkung als eine indirekte auffassen, nämlich als eine Art Aussalzung des Phenols; daher sinkt die Desinfektionsverstärkung des Phenols durch äquivalente Mengen der Natriumsalze nach der uns von den hydrophilen Kolloiden her geläufigen lyotropen Reihe *Cl, Br, J, NO_3* (S. 308 ff.), und am schwächsten wirkt Natriumbenzoat, welches sich auch durch ein besonders geringes Aussalzvermögen auszeichnet. Hiernach haben wir uns vorzustellen, dass der Salzzusatz den Verteilungsquotienten des Phenols zwischen Lipoid und Wasser zugunsten des Lipoids verschiebt, verschieden stark je nach der Art des Salzes. —

Dissoziationsgrad, Lipoidlöslichkeit und Giftigkeit der Säuren und Laugen. Prinzipiell gerade so wie die Schwermetallsalze verhalten sich auch die Säuren und Basen. Entscheidend für ihre Giftwirkung ist in erster Linie ihr Dissoziationsgrad; daher deckt sich ungefähr die Reihenfolge der Giftigkeit mit der Reihenfolge der Stärke, also der Dissoziationskonstanten[4]), und daher wirken gleich stark dissoziierende

[1]) Dreser, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 456 (1893).

[2]) Siehe auch Franz Müller, Schoeller u. Schrauth, Biochem. Zeitschr. **33**, 381 (1911).

[3]) Spiro und Bruns, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 355 (1898); auch Scheurlen u. Spiro, Münch. mediz. Wochenschr. 1897, 81 und Römer, ebenda 1898, 298. Siehe dazu ferner Reichel, Biochem. Zeitschr. **22**, 149 (1909); Eisenberg u. Okolska, Zentralbl. f. Bakt. **69**, 312 (1913).

[4]) Grützner, Chemische Reizung sensibler Nerven: Pflügers Arch. **58**, 69 (1894).

Säuren und Basen, wie etwa die Mineralsäuren und die Laugen, in äquivalenten Konzentrationen ungefähr gleich. Damit ist aber auch zugleich gesagt, dass die Basen gerade so vorwiegend durch die Hydroxylionen, die Säuren durch die Wasserstoffionen wirken, wie die Schwermetallsalze durch die Metallionen. Jedoch genaue quantitative Versuche lehren, dass auch hier wieder die Verhältnisse etwas komplizierter liegen. Es ist einer ganzen Anzahl von Untersuchern[1]) aufgefallen, dass, wenn auch die Giftigkeit mit der Stärke der Dissoziation steigt, doch keineswegs ein Parallelismus zwischen beiden Werten vorhanden ist; vielmehr wirken die schwachen Elektrolyte erheblich toxischer, als es ihrer Stärke entspricht. Zur Illustrierung gebe ich erstens die folgende Tabelle nach Barratt (loc. cit.), welche in der ersten Zahlenkolonne die Säurekonzentrationen enthält, die Paramäcien innerhalb der ersten halben Stunde der Einwirkung abtöten, in der zweiten Kolonne die zugehörigen H^+-Konzentrationen:

	Letale Äquivalent-Konzentration $\times 10^3$	H^+-Konzentration $\times 10^4$
Salzsäure	0·2	2
Salpetersäure	0·2	2
Schwefelsäure	0·2	2
Ameisensäure	0.1	0·75
Milchsäure	0·1	0·68
Essigsäure	0·2	0·52
Kohlensäure	14	0·67
Borsäure	450	0·27

Man sieht, wie Essigsäure zirka viermal, Borsäure zirka achtmal so giftig ist, als man, nach den Wasserstoffionen geurteilt, erwarten sollte.

Ein anderes gutes Beispiel geben die Versuche von Führer und Neubauer (loc. cit.) über die hämolytische Wirksamkeit von Basen und Säuren. In der folgenden Tabelle S. 481 stehen in der ersten Zahlenkolonne die hämolytischen Konzentrationen, d. h. diejenigen Molenbruchteile an Base oder Säure, welche physiologischer Kochsalzlösung

[1]) Grützner, loc. cit. Untersuchungen an Pflanzenkeimlingen: Kahlenberg u. True, Botanical Gazette 22, 1 (1896); Heald, ebenda 22, 125 (1896); True, American Journ. of Science 9; Kahlenberg u. Austin, Journ. of physic. Chem. 4, 76 (1900). Unters. an Schimmelpilzen: Clark, Botanical Gazette 28, 289 (1899). Unters. an Paramäcien: Barratt, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 4, 438 (1904). Unters. an Muskeln: J. Loeb, Pflügers Arch. 69, 1 (1897) u. 71, 457 (1898). Unters. an Blutkörperchen: Vandevelde, Biochem. Zeitschr. 5, 358 (1907); Führer u. Neubauer, Arch. f. exper. Pathol. 56, 333 (1907). Unters. an Bakterien: Paul, Birstein u. Reuss, Biochem. Zeitschr. 29, 202 (1910).

zugesetzt werden müssen, um Farbstoffaustritt bei Erythrocyten zu veranlassen (siehe S. 408); in der zweiten Kolonne stehen die dazu reziproken Werte, die molekularen Hämolysierfähigkeiten, in der dritten Kolonne die molekularen Leitfähigkeiten für $v = 32$, μ_{32}. Wenn wir speziell etwa die Säurewerte ins Auge fassen, so ist ersichtlich, dass in der homologen Reihe der Fettsäuren, wenigstens bis zur Valeriansäure, die hämolytische Kraft zwar recht genau mit der Dissoziation Schritt hält; aber andererseits wirkt die Salzsäure viel schwächer, als man nach ihrer Leitfähigkeit erwarten sollte.

Auch die Versuche von J. Loeb über die parthenogenetische und toxische Wirksamkeit der Säuren, welche früher (S. 411) erörtert wurden, sind hier noch einmal zu zitieren, da auch sie den Unterschied zwischen physikochemischer und physiologischer Stärke gut vor Augen führen.

Hämolytikum	Mole pro 1 Liter (Basen) „ „ 100 „ (Säuren)	Molekul. Hämolysierfähigkeit	μ_{32}
Kaliumhydroxyd	0·0075	133·0	210·0
Tetramethylammoniumhydroxyd	0·0060	166·0	208·0
Piperidin	0·0082	122·0	41·0
Dimethylamin	0·013	76·9	31·0
Methylamin	0·016	62·5	27·0
Äthylamin	0·017	58·8	27·0
Propylamin	0·017	58·8	23·9
Trimethylamin	0·085	11·8	10·2
Piperazin	0·198	5·0	9·1
Ammoniak	0·235	4·3	6·3
Salzsäure	0·05	20·00	120·0
Ameisensäure	0·14	6·89	6·6
Essigsäure	0·37	2·70	2·1
Propionsäure	0·64	1·56	1·8
Buttersäure	0·81	1·23	1·8
Valeriansäure	0·81	1·23	1·9
Capronsäure	0·66	1·51	1·8

Die einfache Erklärung für alle diese Anomalien ist von Overton[1]) gegeben; sie besteht darin, dass die Plasmahaut für die undissoziierten Moleküle der organischen Basen und Säuren, welche meistens leicht in Äther und anderen organischen Lösungsmitteln sich lösen, ebenso auch für Kohlensäure und Borsäure durchlässig ist[2]). Das Verhältnis der schwachen zu den starken Säuren ist also genau das gleiche,

[1]) Overton, Pflügers Arch. 92, 115 (1902).

[2]) Nach Böeseken und Waterman beruht jedoch die Permeierfähigkeit der Borsäure nicht auf Öllöslichkeit, sondern auf ihrer Fähigkeit, mit zahlreichen organischen Verbindungen Komplexe zu geben [Folia microbiologica 1, Heft 3 (1912)].

wie zwischen dem schwach dissoziierten Sublimat und den Quecksilbersalzen der anderen anorganischen Säuren (S. 477). Daher kann, in ganz konformer Weise, eine schwach dissoziierte Säure auch absolut, nicht bloss relativ giftiger wirken, als eine starke. Gute Beispiele dafür sind neuerdings von Böeseken und Waterman[1]) angeführt worden, welche den Einfluss kleiner Mengen verschiedener organischer Säuren auf das Wachstum von Penicillium glaucum studierten; einige ihrer Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

	Wachstumshemmung	Verteilungsquotient Öl : Wasser	Affinitätskonstante
o-Tolursäure	+++	40·5	$1{\cdot}93 \cdot 10^{-4}$
Benzoesäure	++	12·6	$6{\cdot}8 \cdot 10^{-5}$
o-Oxybenzoesäure	++	11·8	$1{\cdot}04 \cdot 10^{-3}$
m-Oxybenzoesäure	—	0·4	$8{\cdot}33 \cdot 10^{-5}$
p-Oxybenzoesäure	—	0·6	$2{\cdot}9 \cdot 10^{-5}$
3, 4-Dioxybenzoesäure	—	0·05	$3{\cdot}3 \cdot 10^{-5}$
o-Phthalsäure	—	0·01	$1{\cdot}2 \cdot 10^{-3}$

Man sieht, wie hier die Säurenatur anscheinend gar keine Rolle mehr spielt, sondern nur noch die relative Öllöslichkeit (vielleicht auch Oberflächenaktivität) entscheidend ist. Wir kommen also wieder zu der Konsequenz, dass die giftigen Elektrolyte, soweit sie starke Elektrolyte sind, offenbar zunächst an der Zelloberfläche Halt machen und sie destruieren müssen und erst dann weiter ins Zellinnere vordringen können. Dass dies die richtige Erklärung ist, dafür können wir auch manches früher Gesagte mit heranziehen, vor allem die Experimente von O. Warburg und namentlich von Newton Harvey (siehe S. 365 und S. 394), in denen der Zusammenhang von Permeierfähigkeit und Lipoidlöslichkeit bei den Basen und speziell auch die geringe Permeierfähigkeit der anorganischen Basen durch Färbungsversuche demonstriert wurde.

Wenn wir nun die Wirkung der starken Elektrolyte in die Plasmahaut zu verlegen haben, so erscheint es fast selbstverständlich, die Wirkung der Säuren und Basen uns als Wirkung auf die Kolloide der Plasmahaut vorzustellen. Die Konstituenten der Plasmahaut sind nach unseren früheren Erfahrungen ja wohl in erster Linie Kolloide; hinzukommt, dass wir (im Kap. 7) gesehen haben, wie leicht *H*- und *OH*-Ionen die Stabilität aller Kolloide, der Suspensions- und der hydrophilen Kolloide, zu verändern vermögen. Vor allem sind für die spezielle Kolloidausdeutung dieser Wirkungen aber einige neue Versuche über

[1]) Böeseken und Waterman, Koninkl. Akad. Amsterdam 1911, 608.

die Wirkung von Wasserstoffionen und Ionen dreiwertiger Metalle auf Blutkörperchen und von Ionen dreiwertiger Metalle auf Muskeln heranzuziehen.

Kataphorese und Säurehämolyse. Kozawa[1]) hat jüngst gezeigt, dass, wenn man Blutkörperchen verschiedener Tiere in Mischungen von Phosphorsäure und primärem Phosphat bzw. in Mischungen von primärem und sekundärem Phosphat, also in Mischungen von abgestuftem Wasserstoffionengehalt (S. 169) suspendiert und der Kataphorese im elektrischen Potentialgefälle (S. 235) aussetzt, der isoelektrische Punkt (S. 281) der Blutkörperchen für die verschiedenen Tierarten bei verschiedenen H^+-Konzentrationen erreicht wird. Das gleiche findet man, wenn man die normale negative Ladung der Blutkörperchen mit den dreiwertigen Ionen der seltenen Erden, z. B. mit La^{+++}, aufzuheben sucht. Beide Versuchsserien führen ungefähr zu der gleichen Reihenfolge für die Umladbarkeit der Blutkörperchen der verschiedenen Tierarten. Zu der gleichen Reihenfolge gelangt man auch, wenn man, wie es Landsteiner[2]) tat, den isoelektrischen Punkt der Blutkörperchenstromata durch Aufsuchen derjenigen H^+-Konzentration bestimmt, bei welcher die Stromata maximal ausflocken:

Kataphoreseänderung durch $H+$:	Kataphoreseänderung durch $La+++$:	Stromafällung durch $H+$:	Kataphoreseänderung bei längerer $H+$-Wirkung:
1. Kaninchen	1. Kaninchen	1. Kaninchen	1. Kaninchen
2. Meerschweinchen	2. Meerschweinchen	2. Meerschweinchen	2. Meerschweinchen
3. Pferd	3. Pferd	3. Katze	3. Katze
Katze	Katze	4. Pferd	4. Pferd
Mensch	Hund	5. Mensch	5. Ziege
4. Hund	4. Mensch	6. Hammel	6. Hammel
5. Ziege	Ziege	Ziege	7. Rind
6. Hammel	5. Hammel	7. Rind	8. Schwein
7. Rind	Rind		
Schwein	Schwein		

Mit der elektrischen Ladung der Blutkörperchen muss nun in irgendeiner Weise ihre Resistenz oder ihre Hämolysierfähigkeit zusammenhängen. Denn wenn man für dieselben genannten Blutkörperchenarten den Grad der Hämolyse, d. h. die Stärke der Hämoglobinabgabe bestimmt, welche nach einer bestimmten Zeit bei derselben Wasserstoffionenkonzentration zustande gekommen ist, so findet man wiederum ungefähr dieselbe Reihenfolge der Tiere:

[1]) Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).
[2]) Landsteiner, Biochem. Zeitschr. **50**, 176 (1913).

Meerschweinchen > Kaninchen, Katze > Hund, Ziege > Mensch, Rind, Pferd, Hammel > Schwein.

Es liegt hiernach eine von Michaelis und Takahashi[1]) zuerst geäusserte Annahme nahe, nämlich dass in diesen Fällen die Hämolyse dadurch erfolgt, dass die Plasmahautkolloide, an welchen die Wasserstoff- und die Lanthanionen primär angreifen, isoelektrisch werden und damit starke Ausflockungstendenz erhalten. Es spricht sehr zugunsten dieser Annahme, dass, wenn man Blutkörperchen in eine Serie von *La*-Lösungen verschiedener Konzentration einträgt, die Hämolyse nach einer gewissen Zeit in den Lösungen von mittlerer Konzentration am weitesten fortgeschritten ist, während sie sowohl in den schwachen als auch in den starken Lösungen relativ geringfügig ist (Kozawa).

Muskelfunktion und isoelektrisches Verhalten der Muskelkolloide. Das gleiche Erklärungsprinzip ist wohl auch auf eine merkwürdige Beobachtung anzuwenden, welche Spaeth und ich[2]) vor kurzem gemacht haben. Anknüpfend an Versuche von Mines[3]), welche dargetan haben, dass das spontan schlagende Herz von den dreiwertigen Kationen seltener Erden, wie Lanthan, Cer, Neodym, Yttrium u. a., schon in der Konzentration von ca. 10^{-5} vergiftet wird, während komplexe dreiwertige Kationen, wie z. B. das Hexamminkobaltion, relativ harmlos sind, haben wir den Einfluss der gleichen Ionen auf die Muskelerregbarkeit untersucht und gefunden, dass die Erregbarkeit auch hier, wie zu erwarten, von den seltenen Erden *(La, Ce, Y, Ne, Pr)* sehr rasch aufgehoben wird und umso rascher, je höher die Konzentration der Erden, während das komplexe Ion wenig giftig ist. Zu unserer Überraschung zeigte sich aber, dass nach Wegspülen des Giftes der Muskel sich relativ rasch zu erholen vermochte, wenn er mit relativ kleinen oder wenn er mit relativ grossen Dosen vergiftet worden war, während die Vorbehandlung mit mittleren Dosen ihn irreversibel vergiftet hatte. In Analogie mit den eben genannten Hämolyseversuchen und im Hinblick auf die früher erörterte verschiedene Fällungskraft von dreiwertigen einfachen und komplexen Kationen gegenüber Kolloiden (s. S. 327) liegt es natürlich am nächsten, anzunehmen, dass diejenige mittlere Konzentration an dreiwertigem Ion einer seltenen Erde, welche die Plasmahautkolloide des Muskels gerade isoelektrisch macht, Ausflockung und damit Tod ver-

[1]) Michaelis und Takahashi, Biochem. Zeitschr. **29**, 439 (1910).
[2]) Höber u. Spaeth, unveröffentlicht.
[3]) Mines, Journ. of physiol. **40**, 327 (1910); **42**, 309 (1911).

ursacht. Da die Salze seltener Erden grösstenteils starke Elektrolyte sind, — sie hydrolysieren z. B. nicht[1]) —, so ist die Annahme, dass es sich um Einflüsse auf die Plasmahaut handelt, d. h. dass die Salze nicht eindringen und nicht erst im Innern wirken, gerade so gerechtfertigt, wie im analogen Fall der stark dissoziierten Alkalisalze.

Elektrolytischer Lösungsdruck und Giftigkeit der Schwermetallsalze. Auch die Schwermetallsalzwirkungen leihen sich einer Erklärung auf dem Boden der Kolloidchemie. Auch sie gehören ja zu den kolloidaktiven, speziell hydrophil-kolloid-aktiven Elektrolyten, und wir können zugunsten der Erklärung speziell hervorheben, dass offenbar der elektrolytische Lösungsdruck der Schwermetallionen bei der Vergiftung eine ähnliche Rolle spielt, wie bei der Kolloidfällung (siehe S. 284). Die folgende Tabelle enthält in der ersten Zahlenkolonne die früher als Mass der Lösungsdrucke eingeführten Elektrodenpotentiale nach Wilsmore (S. 161), die zweite Kolonne gibt diejenigen Normalkonzentrationen einiger Schwermetallsalze an, welche nach der Untersuchung von Mathews[2]) gerade ausreichend sind, die Entwicklung der befruchteten Eier eines kleinen Teleostiers, Fundulus heteroclitus, zu verhindern:

Salz	Lösungsdruck in Volt	letale Minimalkonzentration	Salz	Lösungsdruck in Volt	letale Minimalkonzentration
$MnCl_2$	— 1·075	$^1/_4$- norm.	$Pb(CH_2COO)_2$	— 0·151	$^1/_{5000}$-norm.
$[ZnCl_2]$	— 0·770	$^1/_{800}$- „	$CuCl_2$	+ 0·329	$^1/_{15000}$- „
$[CdCl_2]$	— 0·420	$^1/_{12500}$- „	$HgCl_2$	+ 0·753	$^1/_{50000}$- „
$FeCl_2$	— 0·344	$^1/_{10}$- „	$AgNO_3$	+ 0·771	$^1/_{90000}$- „
$CoCl_2$	— 0·232	$^1/_{12}$- „	$AuCl_3$	+ 1·079	$^1/_{20000}$- „
$NiCl_2$	— 0·228	$^1/_{15}$- „			

Man sieht, dass, bis auf die zwei Ausnahmen $ZnCl_2$ und $CdCl_2$, die Giftigkeit den Lösungsdrucken der Ionen parallel läuft. Das Zinkchlorid verdankt seine erheblichere Toxizität wahrscheinlich der starken Hydrolyse, durch welche seine Lösungen sauer reagieren; die grössere Giftigkeit des Kadmiumchlorids wird man, glaube ich, auf Rechnung seiner bekannten, auffällig geringfügigen Dissoziation setzen dürfen, welche fast nur beim Sublimat ihresgleichen hat[3]).

[1]) Siehe dazu: R. J. Meyer u. Hauser, Die Analyse der seltenen Erden und der Erdsäuren. Stuttgart 1912.

[2]) Mathews, American Journ. of physiol. **10**, 290 (1904).

[3]) Lipoidlöslichkeit ist nach Böeseken u. Waterman freilich damit, im Gegensatz zum Verhalten des Sublimats, nicht verbunden (Folia microbiologica 1, Heft 3. 1912).

Auch bei anderen Vergiftungen ordnen sich die Schwermetallsalze ungefähr in dieselbe Reihe, wie aus den Untersuchungen von Mathews[1]) an motorischen Froschnerven, von Kahlenberg und True[2]) und von Heald[3]) an Pflanzenkeimlingen hervorgeht. —

Ich gehe nun zu den weit wichtigeren Einflüssen der Alkali- und Erdalkalisalze auf die Zellstruktur und Zellfunktion über und beginne mit den Einwirkungen auf die roten Blutkörperchen.

Wirkung der Alkalisalze auf rote Blutkörperchen. In einem berühmt gewordenen Experiment, welches früher (S. 77) beschrieben wurde, hat Hamburger gezeigt, dass, wenn man die Lösungen neutraler Alkalisalze so weit verdünnt, dass Blutkörperchen, die man in ihnen suspendiert, eben von ihrem Farbstoff austreten lassen, die Lösungen untereinander isotonisch sind; ob Chlorid oder Jodid, ob Kalium- oder Natriumsalz, bei der gleichen molekularen Konzentration, genauer: bei dem gleichen Grad von Hypotonie beginnt die Hämolyse. Dies ist jedoch nur richtig, wenn man durch genügend grosse Verdünnung der Salzlösungen dafür sorgt, dass die Hämolyse infolge starker Hypotonie binnen ganz kurzer Zeit eintritt. Suspendiert man dagegen die Blutkörperchen in Salzlösungen, deren osmotischer Druck nur wenig unter dem Innendruck der Blutkörperchen gelegen ist, dann dauert es Stunden, eventuell Tage, bis Farbstoffaustritt erfolgt; aber jetzt zeigt sich, dass bei gleichem osmotischem Druck die Hämolyse von Salz zu Salz verschieden rasch erfolgt. Ich[4]) habe schwach hypotonische Lösungen der neutralen Alkalisalze, welche nach Möglichkeit übereinstimmende Gefrierpunkte hatten, auf Blutkörperchen von Rind, Schwein, Hammel, Katze und Kaninchen[5]) wirken lassen und auf die Weise z. B. folgenden Verlauf der Hämolyse in den Lösungen verschiedener *Na*-Salze erhalten:

Hämolyse von Rinderblut durch *Na*-Salze (im Eisschrank).

Nach 1 Tage: Cl, Br, $SCN < SO_4$, $J < NO_3$
„ 2 Tagen SO_4, $Br < NO_3$, $SCN < J$
„ 3 „ $SO_4 < Cl < Br < NO_3 < SCN < J$
„ 4 „ $SO_4 < Cl < Br < NO_3 < SCN < J$

Die Reihen deuten die Zunahme der Hämolyse an, Fettdruck markiert Rotfärbung der Lösung, Kursivfettdruck eben beginnende Rötung und

[1]) Mathews, American Journ. of physiol. **11**, 455 (1904).
[2]) Kahlenberg n. True, Botanical Gazette **22**, 1 (1896).
[3]) Heald, Botanical Gazette **22**, 125 (1896).
[4]) Höber, Biochem. Zeitschr. **14**, 209 (1908). Siehe auch O. Gros, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 1 (1909).
[5]) R. Chassin, Dissertation (unter Höber), Zürich 1910.

gewöhnlicher Kursivdruck Farblosigkeit bis schwache Gelbfärbung. Man sieht, wie *J* in der Hämolysierfähigkeit vorangeht, wie dann *SCN*, NO_3 und die übrigen folgen, kurz man erhält so die Reihe:

$$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < SCN < J.$$

In dieser Weise wurden untereinander Natriumsalze, Kaliumsalze, Chloride und Bromide verglichen. Das Ergebnis lässt sich durch folgende Reihen ausdrücken, welche die Steigerung des Hämolysiervermögens von Ion zu Ion bedeuten:

$$SO_4 < Cl < Br,\ NO_3 < J, \text{ und}$$
$$Li,\ Na < Cs < Rb < K.$$

Es wird sofort auffallen, dass die Anionenreihe dieselbe ist, der wir bei den hydrophilen Kolloiden so oft begegneten; der Lösungszustand der meisten Eiweisskörper und des Lecithins, die Quellung der Gelatine und anderes werden vom Sulfat bis zum Jodid in steigendem Masse begünstigt (siehe S. 308 u. 317). Die Kationenreihe ist uns bisher weniger geläufig, wird uns aber von nun an mehr beschäftigen; indessen auch sie ist in der Physikochemie der hydrophilen Kolloide zu finden. Es wurde früher (S. 322) gezeigt, dass die Fällbarkeit des Eiweisses bei Gegenwart von Säure von den Alkaliionen nach sinkendem Atomgewicht *Cs*, *Rb*, *K*, *Na*, *Li* begünstigt wird, so dass also *Cs* am schwächsten, *Li* am stärksten ausflockt, während in Gegenwart von Lauge das Umgekehrte gilt, also *Cs* die meiste, *Li* die wenigste Fällungskraft hat. Bei angenähert neutraler Reaktion gelten jedoch „Übergangsreihen“ zwischen den zwei einander entgegengesetzten Atomgewichtsreihen; so fällen, wie S. 323 lehrt, die Chloride z. B. gewöhnliches Hühnereiweiss nach der Reihenfolge: $Li < Cs < Na < Rb < K$, sie fällen Lecithin z. B.[1]) nach der Reihenfolge: $Na > Cs > Li > Rb > K$, also Reihen, welche der eben genannten physiologischen Reihe analog verlaufen, Reihen, welche besonders durch die Stellung des Metalls mit höchstem Atomgewicht, des Caesiums, charakterisiert sind, das chemisch viel mehr zu Rubidium und Kalium gehört, hier aber, bei den Vorgängen in angenähert neutralen hydrophil-kolloiden Systemen und, wie wir von jetzt ab sehen werden, auch bei einer ganzen Anzahl physiologischer Vorgänge seinen Platz bei Natrium und Lithium einnimmt[2]). Die physiologische Kationenreihe ist also

[1]) Höber, Hofmeisters Beitr. **11**, 35 (1907).

[2]) Siehe dazu besonderes: Höber u. Waldenberg, Pflügers Arch. **126**, 331 (1909).

als eine Übergangsreihe aufzufassen. Und weil diese Kationenreihe ausser im Gebiet der Physiologie nur noch bei den hydrophilkolloiden Zustandsänderungen bekannt ist, weil ferner die Anionenreihe der Physiologie häufig in der Kolloidchemie auftritt, habe ich den beschriebenen Hämolyseversuchen die Deutung gegeben, dass durch die Neutralsalze der Alkalien die aus Kolloiden bestehende Plasmahaut der Blutkörperchen im Laufe der längeren Einwirkung schliesslich so weit aufgelockert wird, dass das Hämoglobin durch die defekt gewordene Plasmahaut austreten kann. Wir werden gleich sehen, dass für diese Deutung, abgesehen von dem, was schon früher (S. 480 bis 484) erwähnt wurde, noch verschiedene Momente angeführt werden können.

Es wurden mehrfach (S. 408, 459) Versuche von Führer und Neubauer zitiert, in denen das Zustandekommen der Hämolyse in Kochsalzlösung nach Zusatz von verschiedenen Narkotika verfolgt wurde. Das Gegenstück dazu sind neuere Versuche von Teruuchi, Port und Miculicich, bei denen verschiedene Salze mit einer bestimmten die Hämolyse fördernden Substanz kombiniert wurden. So liess erstens Miculicich[1]) (unter O. Loewi) Urethan oder Alkohol zusammen mit den isotonischen Lösungen der neutralen *Na*-Salze oder der Alkalichloride auf die Blutkörperchen vom Rind wirken; er erhielt die Reihe:

$$\text{Tartrat} < SO_4,\ CH_3COO < Cl < Br,\ NO_3 < SCN,\ J \text{ und}$$
$$Li < Na < Cs < Rb < K.$$

Die Reihen decken sich mit den von mir gefundenen.

Sodann kombinierten Port[2]) und Miculicich die Salze mit dem bekannten Hämolytikum Saponin (S. 409). Port erhielt bei menschlichen Blutkörperchen folgende Reihen:

$$SO_4 > Cl > Br > NO_3 > J > SCN \text{ und}$$
$$Li,\ Na,\ Cs < K < Rb,$$

Miculicich fand bei den Blutkörperchen vom Rind:

$$\text{Tartrat},\ SO_4 > CH_3COO > Cl > NO_3,\ Br > J > SCN \text{ und}$$
$$Na > Cs,\ Li > Rb > K.$$

Beide Male läuft also die Anionenreihe gerade umgekehrt, wie bisher, und dasselbe tut auch die Kationenreihe in den Versuchen von Miculicich.

---

[1]) Miculicich, Zentralbl. f. Physiol. 24, 523 (1910).

[2]) Port, Deutsches Arch. f. klin. Medizin 99, 259 (1910).

Endlich fand Teruuchi[1]) (unter Madsen) an den Blutkörperchen vom Pferd, dass bei der Kombination der Salze mit Vibriolysin die Hämolyse nach der Anionenreihe:

$$SO_4, \text{ Formiat, Oxalat} > Cl > Br, \; No_3 > J,$$

bei der Kombination mit Natronlauge nach der Reihe:

$$SO_4, \; J > \text{Oxalat} > Cl, \; Br > NO_3 > \text{Formiat}$$

verläuft. Die Vibriolysin-Anionenreihe ist also mit der entsprechenden Saponinreihe identisch.

Fragen wir uns nun, wie diese merkwürdigen Umdrehungen in der Abstufung der Wirksamkeit zu erklären sind, so würden die Ergebnisse wohl ganz in der Luft zu stehen scheinen, wenn wir nicht ganz ähnliche Erfahrungen bei den Kolloiden, speziell den hydrophilen Kolloiden schon gemacht hätten. Denn dort zeigte sich (S. 322 ff.), dass mit Leichtigkeit durch Änderung der elektrischen Ladung der Kolloide mit Hilfe von etwas Säure oder Lauge die Wirkung der Salzionen auf die Kolloide sich umdrehen lässt, ja dass eventuell schon allein Änderungen in der Konzentration der wirkenden Salze genügen, um wenigstens die Anionenwirksamkeit umzukehren (S. 324)[2]), — wie denn überhaupt die Anionenreihe leichter in ihr Gegenteil zu verkehren ist, als die Kationenreihe. Daher glaube ich, dass als Erklärung für die beschriebenen Versuche in Betracht zu ziehen ist, dass durch Reaktion der Plasmahautkolloide mit den hydrophilen Kolloiden Saponin und Vibriolysin (siehe S. 340 ff.) neue Kolloidkomplexe mit anderer Salzempfindlichkeit, vielleicht mit anderem Vorzeichen der elektrischen Ladung entstehen. Der Gegensatz in den Versuchen von Port an den Blutkörperchen vom Menschen und von Miculicich an den Blutkörperchen vom Rind in bezug auf die Kationenreihen ist, wie wir gleich sehen werden, allein durch die Methodik bestimmt; es gelingt mit relativ grösseren Saponinzusätzen auch bei menschlichen Blutkörperchen leicht, die reguläre Kationenreihe zu invertieren.

Von der gewöhnlichen Anionenaufeinanderfolge weicht die Natronlaugenreihe von Teruuchi etwas ab; doch ist, glaube ich, auch aus ihr die Kolloidbeziehung herauszulesen. Würde man von den zweiwertigen Anionen Sulfat und Oxalat absehen, so bliebe eine Reihe übrig, welche von der gewöhnlichen Anionenreihe $CH_3COO < Cl < Br, \; NO_3 < J,$ die die Wirkung etwa auf ein schwach negativ geladenes Eiweiss repräsentiert (S. 331), nur wenig abweicht. Da wir es hier aber

[1]) Teruuchi, Communications de l'Institut sérothér. de l'Etat danois 3 (1909).

[2]) Über vergleichbare Konzentrationseinflüsse bei den Blutkörperchen siehe Eisenberg, Zentralbl. f. Bakteriologie 69, 173 (1913).

infolge des *NaOH*-Zusatzes mit einer starken negativen Aufladung zu tun haben, so wirken leicht noch schwächer fällend, bzw. noch stärker lösend, als *J*, die zweiwertigen Anionen, indem sich der Charakter der suspensionskolloiden Reaktion mehr hervorkehrt, ähnlich wie wir es früher beim hitzedenaturierten Eiweiss kennen gelernt haben (S. 328, auch S. 337). In der Tat sind mit der von Teruuchi beobachteten Reihe identische Ionenfolgen auch öfter bei der Beeinflussung von Eiweiss beobachtet worden; siehe z. B. Pauli u. Falek, Biochem. Zeitschr. 47, 269 (1912).

Die Bedeutung der Binnensalze bei den Zellen. Noch eine andere Serie von Versuchen an Blutkörperchen führt zu der Auffassung, dass die Wirkungen der neutralen Alkalisalze als Wirkungen auf die Kolloide der Zellen anzusehen sind. Wir haben früher (S. 77) erfahren, dass die Blutkörperchen verschiedener Säugetierarten, obwohl sie alle ungefähr den gleichen osmotischen Druck haben, doch in hypotonischen Salzlösungen ihren Farbstoff sehr verschieden leicht austreten lassen, dass z. B. die Blutkörperchen vom Pferd eine viel geringere „Resistenz" haben, als die vom Menschen, weil jene schon in einer 0·68%igen, diese erst in einer 0·45%igen Kochsalzlösung Hämoglobin verlieren. Rywosch[1]) prüfte nun, ob die Resistenzunterschiede von Tierart zu Tierart immer die gleichen sind, mag man Hypotonie als Mittel zur Hämolyse verwenden oder irgendein chemisches Hämolytikum, und er fand, dass die Reihen, in die sich die Tierarten nach ihrer Resistenz gegen verschiedene hämolysierende Agentien ordnen, sehr verschieden aussehen[2]). Am auffallendsten ist dabei, dass zwischen Saponinhämolyse und Hämolyse durch Hypotonie ein deutlicher Antagonismus besteht; je resistenter eine Blutkörperchensorte gegen Saponin ist, umso empfindlicher ist sie gegen Hypotonie, und umgekehrt; Rywosch fand für diese zwei Hämolysen folgende Reihenfolgen, deren jede mit der resistentesten Tierart beginnt:

Hypotonie:	Saponin:
1. Meerschweinchen	1. Hammel
2. Weisse Ratte	2. Ziege
3. Hund	3. Rind
4. Graue Ratte	4. Katze
5. Kaninchen	5. Graue Maus
6. Schwein	6. Schwein
7. Weisse Maus	7. Graue Ratte
8. Graue Maus	8. Hund
9. Katze	9. Weisse Ratte

[1]) Rywosch, Pflügers Arch. 116, 229 (1907).

[2]) Siehe hierzu auch A. Mayer u. Schaeffer, Compt. rend. de l'Acad. 155, 728 (1912); auch Kauders, Biochem. Zeitschr. 55, 96 (1913). Ferner: Rywosch, Zentralblatt f. Physiologie 25, 848 (1911).

Hypotonie:	Saponin:
10. Rind	10. Kaninchen
11. Ziege	11. Meerschweinchen.
12. Hammel	

Schon rein äusserlich erinnert diese Erscheinung von Reihe und Gegenreihe an die schon besprochenen Kolloidvorgänge. Aber es besteht auch ein innerer Zusammenhang. Port[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass, wenn man die Tiere nach dem Gehalt ihrer Blutkörperchen an Phosphorsäure nach den Analysen von Abderhalden[2]) ordnet, man eine Reihe erhält, welche mit der Saponinresistenzreihe gleichläuft, und zu der Hypotonieresistenzreihe invers ist; die Blutkörperchen sind also umso resistenter gegen Saponin, je weniger Phosphorsäure, umso resistenter gegen Hypotonie, je mehr Phosphorsäure sie enthalten. Da nun nach den Untersuchungen von Hofmeister und Pauli über den Einfluss der Salze auf die genuinen hydrophilkolloiden Eiweisskörper HPO_4 ungefähr ebenso wirkt, wie SO_4 und Tartrat (S. 308), also mit diesen am einen Ende der bekannten Anionenreihe steht, und da nach Port auch die Hämolyse durch HPO_4 ungefähr ebenso beeinflusst wird, wie durch SO_4, so ist zu vermuten, dass der Antagonismus zwischen der Hypotonie- und der Saponinhämolyse darauf beruht, dass die Plasmahaut gewöhnlich eine umso resistentere Membran ist, je höher der HPO_4-Gehalt im Innern, dass dagegen die mit Saponin beladenen Plasmahautkolloide gerade umgekehrt umso labiler sind, je höher der HPO_4-Gehalt. Wir kommen damit zum erstenmal zu einer Vorstellung von der Funktion der im Innern der Zellen vorhandenen Elektrolyte.

Wegen der Wichtigkeit dieser Frage nach der physiologischen Bedeutung der Binnensalze, die allen Zellen zukommen, habe ich neuerdings zusammen mit Nast[3]) Versuche gemacht, weitere Anhaltspunkte für die Brauchbarkeit der eben genannten Hypothese zu gewinnen. Zu diesem Zweck untersuchten wir, wie Rywosch, die Hämolysierbarkeit der verschiedenen Blutkörperchenarten unter dem kombinierten Einfluss von Saponin (oder Sapotoxin) und Salz, nur dass wir nicht bloss Kochsalz verwendeten, sondern, wie Port, Miculicich und Teruuchi, auch noch die anderen Alkalichloride. Dies Mal zeigte sich, dass die Alkaliionen sich je nach der Tierart verschieden, in Reihe und Gegenreihe ordnen:

---

[1]) Port, Deutsches Arch. f. klin. Medizin **99**, 259 (1910).
[2]) Abderhalden, Lehrbuch der physiolog. Chemie 2. Aufl. (1909) S. 733.
[3]) Höber u. Nast, Biochem. Zeitschr. **60**, 131 (1914).

	Saponinhämolyse:
Pferd	$Li < Na < Rb < K$
Schwein	$Na < Li < Rb < K$
Kaninchen	$Na < Li < Rb < K$
Meerschweinchen	$Li < Na < Rb < K$
Hund	$Li < Na < K < Rb$ und $Li < K < Na < Rb$
Katze	$Li = Na = Rb = K$
Ziege	$Li > Na > Rb > K$
Mensch	$Li > Na > Rb > K$
Rind	$Li > Na > Rb > K$
Hammel	$Li > Na > Rb > K$

Wir erhalten also zwei Gruppen von Tieren, die einander gegenüberstehen, die eine bestehend aus Pferd, Schwein, Kaninchen und Meerschweinchen, die andere bestehend aus Ziege, Mensch, Rind und Hammel; ihnen gegenüber bilden die Kationen Reihe und Gegenreihe. Zwischen den beiden Gruppen vermitteln Hund und Katze, insofern als die Kationen bei ihnen in „Übergangsreihe" wirksam sind oder alle gleich stark die Hämolyse beeinflussen. Die einzige uns bisher bekannte Eigenschaft der Blutkörperchen, nach deren Beschaffenheit die Tiere sich ebenso gruppieren, wie in diesen Versuchen, ist die Zusammensetzung ihrer Binnensalze. Den schon zitierten Analysen von Abderhalden entnehmen wir folgende Werte:

	Phosphorsäure	Kalium	Natrium
Kaninchen	1·733	5·229	—
Pferd	1·687	4·130	—
Schwein	1·653	4·957	—
Katze	1·186	0·258	2·705
Hund	1·298	0·273	2·839
Ziege	0·279	0·679	2·174
Rind	0·350	0·722	2·232
Hammel	0·365	0·741	2·257

Berücksichtigt man also nicht bloss die Phosphorsäure, sondern auch Kalium und Natrium, so sieht man, dass wieder Pferd, Schwein und Kaninchen in einer, Rind, Hammel und Ziege in einer anderen Gruppe stehen, und dass Hund und Katze eine Zwischenstellung einnehmen. Hiernach darf man wohl mit noch mehr Recht die Bedeutung der Binnensalze darin sehen, dass sie unter anderem den Zellen eine normale und zwar artspezifisch verschiedene Konsistenz erteilen, indem sie den Quellungszustand ihrer

Kolloide auf einen bestimmten Grad einstellen. Eine pathologische Resistenz kann dann eventuell von einer abnormen Salzmischung verursacht sein.

Schliesslich ist noch ein Moment zu erwähnen, das zugunsten der hier gegebenen Erklärung angeführt werden kann; nach Miculicich hemmen nämlich Nichtleiter, wie Rohrzucker, Mannit u. a. gleichmässig die Hämolyse, mag es sich um Urethan- und Alkohol- oder um Saponinhämolyse handeln; die Nichtleiter nehmen also an der Umdrehung der Reihen nicht teil. Ich glaube, dass hierin nichts anderes als ein Ausdruck der bekannten und oft hervorgehobenen relativen Unwirksamkeit der Nichtleiter bei den Kolloidfällungen erblickt werden kann. —

Es wurde schon mehrfach hervorgehoben, dass die roten Blutkörperchen unter anderem deshalb für Permeabilitässtudien so häufig verwendet werden, weil ihr Farbgehalt, bzw. der Austritt ihres Farbstoffes einen so bequemen Indikator für eingetretene Permeabilitätssteigerungen darstellt. Freilich zeigt, wie namentlich aus den Untersuchungen von Stewart[1]) hervorgeht, der Farbstoffaustritt schon einen relativ schweren Eingriff an, denn das Hämoglobin tritt erst aus, nachdem andere leicht diffusible Substanzen, wie die Salze, schon früher und bei leichteren Graden der Permeabilitätsänderung ausgetreten sind. Nur die Bequemlichkeit des kolorimetrischen Nachweises hat die an sich keineswegs ideale Methode lanciert.

Wirkung der Alkalisalze auf pigmentierte Eier und Larven. Auch an anderen gefärbten Zellen sind aus den gleichen methodischen Gründen Permeabilitässtudien ausgeführt. R. S. Lillie[2]) brachte die pigmentierten Eier von Arbacia, einem Seeigel, in die mit dem Meerwasser isotonischen Lösungen von Natriumsalzen; es zeigte sich, dass dann das Pigment nach verschieden langer Zeit austrat, am schnellsten in Natriumjodid-, am langsamsten in Natriumchloridlösung, die Anionen bilden die Reihe:

$$Cl < Br < NO_3 < SCN < J.$$

Langsamer als die *Na*-Salze bewirken die *K*-Salze den Pigmentaustritt. Dass der Pigmentverlust nicht das einzige ist, was die Eier erlitten haben, das beweist die Angabe von Lillie, dass nach Rückübertragung der veränderten Eier in Meerwasser und nach ihrer Befruchtung die Entwicklung nicht mehr normal verlief.

---

[1]) Stewart, Journ. of physiol. 26, 470 (1901).

[2]) R. S. Lillie, Amer. Journ. of physiol. 26, 106 (1910); auch Journal of Morphology 22, 695 (1911).

Ausser an Arbaciaeiern hat Lillie[1]) auch an den gelb pigmentierten Larven einer Meeresannelide Arenicola experimentiert. Er fand, dass, sobald man diese Larven in reine isotonische Alkalichloridlösungen überträgt, sie reichlich Pigment abgeben; der Grad der Durchlässigkeitserhöhung ist durch die Reihe $Li < Na < K < NH_4$ repräsentiert. Doch glaube ich nicht, dass man aus diesen Versuchen viele Schlüsse ziehen kann. Denn die Salze lösen sämtlich momentan heftigste, krampfhafte Muskelzuckungen aus, welche die Tiere auf etwa die Hälfte ihrer ursprünglichen Länge verkürzen, dabei tritt anscheinend ein Teil ihres Leibesinhalts aus, und sie gehen auch rasch zugrunde. Es handelt sich also um schwere brüske Beschädigungen des ganzen Organismus und vielleicht nur um ganz sekundäre Veränderungen seiner einzelnen Zellen. Lillie gibt mehrere Mittel an, welche den Pigmentaustritt bewirken, sie alle haben zugleich denselben Effekt, die Muskelkrämpfe auszulösen.

Als belehrend bezüglich der Wirkungen der Salze auf die Organismen dürfen wir von Lillies Versuchen also höchstens diejenigen an Arbaciaeiern ansehen. Aber selbst für diese gilt — und das gerade so wie auch für alle Hämolyseversuche —, dass sie physiologisch mögliche Salzwirkungen doch nur recht roh imitieren können. Nicht etwa dass man darauf hinzuweisen brauchte, dass alle diese geschilderten Wirkungen irreversibel sind, während wir uns Permeabilitätsänderungen der Plasmahaut lebender Zellen als etwas Reversibles vorzustellen haben; denn Diffusionsvorgänge infolge gesteigerter Permeabilität können nicht gut etwas anderes als irreversibel sein, und dass die durch die Salze erzeugten Plasmahautveränderungen nicht reversibel wären, ist ja durch die Versuche gar nicht gezeigt. Auch natürliche Permeabilitätssteigerungen, falls sie durch Salzeinflüsse zustande kommen, werden Diffusionen nach sich ziehen. Aber bei den natürlichen Permeabilitätssteigerungen wird es sich im allgemeinen doch um weniger starke Wirkungen mit weniger schweren Konsequenzen für die Zellen handeln.

Wir wollen nunmehr zur Besprechung einiger Salzwirkungen übergehen, bei denen in der Tat die Zelle ihre Funktionstüchtigkeit nicht einbüsst.

Anregung zur Parthenogenese durch Alkalisalze. Lillie hat seine Versuche an den Arbaciaeiern noch in einer anderen Richtung fortgeführt. Wenn man nämlich die unbefruchteten Eier nur für kurze Zeit der isotonischen Lösung eines der *Na*- oder *K*-Salze exponiert

[1]) R. S. Lillie, Amer. Journ. of physiol. 24, 14 (1909).

und sie dann in Meerwasser überträgt, so beginnen sie, sich parthenogenetisch zu entwickeln; die optimalen Expositionszeiten ebenso wie die Effekte variieren jedoch von Salz zu Salz. Am stärksten und zugleich nach der kürzesten Zeit entwicklungserregend wirken die Jodide, die Chloride dagegen haben selbst nach langdauernder Beeinflussung der Eier nur geringen Effekt, in summa ordnen sich die Anionen in die Reihe:

$$Cl < Br < NO_3 < SCN < J.$$

Auch in den Parthenogenesen erblickt Lillie die Folgen von Permeabilitätssteigerungen; er schliesst mit dieser Annahme die Versuche über die Entwicklungserregung eben an die Versuche über den Pigmentaustritt an. Für seine Annahme kann man aber ausserdem die zahlreichen Erfahrungen über diejenigen Mittel geltend machen, mit Hilfe deren sonst noch die parthenogenetische Entwicklung von Eiern eingeleitet werden kann. Vor allem durch die bewunderungswürdigen Untersuchungen von J. Loeb[1]) sind wir ja im Besitz einer grösseren Zahl solcher Mittel, und fast alle sind derart, dass sich ihr Einfluss mit der Annahme der Permeabilitätssteigerung verträgt. So sind zum ersten Anreiz zur Furchung vor allem geeignet sämtliche typischen Cytolytika (S. 407ff.), nämlich die Narkotika, wie Chloroform, Benzol, Toluol, Amylen, Äther u. a., die Seifen und gallensauren Salze, Saponin, Solanin, freie Fettsäuren und artfremde Sera, Mittel, von denen wir ja erfahren haben, dass sie die Lipoide der Plasmahaut, einige auch deren Eiweisskörper angreifen; ferner eignen sich schwache Laugen. Die Wirkung all dieser Stoffe auf die Eier ist freilich insofern keine ganz einfache, als sie auch die Bildung einer typischen Befruchtungsmembran nach dem Rücktransport in reines Meerwasser hervorrufen, und deren Entstehung ist noch nicht genügend aufgeklärt. Immerhin ist der rein cytolysierende Einfluss, den wir bisher immer als einen Angriff auf die Plasmahaut aufgefasst haben, auch vorhanden; jedenfalls verfallen diejenigen Eier, welche den genannten Mitteln zu lange exponiert werden, dem echten cytolytischen Zerfall. Lillie führt auch noch einige weitere Gründe zugunsten der Ansicht an[2]), dass es sich bei der zur Teilung anregenden Wirkung der Alkalisalze auf die unbefruchteten Eier um eine Erhöhung der Durchlässigkeit handelt. So erinnert er z. B. an die Beobachtung von Lyon[3]), dass die Eier während

[1]) Zusammengefasst in J. Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909. Artificial Parthenogenesis and Fertilization. Chicago 1913.

[2]) Siehe auch R. S. Lillie, Biolog. Bulletin 17, 188 (1909).

[3]) Lyon, Americ. Journ. of physiol. 7, 56 (1902).

der Furchung in einem bestimmten Rhythmus bald mehr und bald weniger empfindlich gegen Cyankalium sind, und dass die erhöhte Giftempfindlichkeit mit dem Zeitpunkt einer neuen Teilung koinzidiert; ferner hebt er hervor, dass nach den Untersuchungen von J. H. Hyde[1]) die Ableitung mit unpolarisierbaren Elektroden von der Keimscheibe und dem Gegenpol eines Funduluseies ergibt, dass mit der Teilung eine Negativität der Keimscheibe einsetzt, welche, wie wir später (Kap. 12) sehen werden, auf eine erhöhte Ionendurchlässigkeit bezogen werden darf. Ferner sind auch die früher (S. 439) erwähnten Experimente von Mc Clendon und Newton Harvey hier noch einmal zu erwähnen, nach denen die Permeabilität der Seeigeleier für Elektrolyte unmittelbar nach der Befruchtung anscheinend vergrössert ist.

Einfluss der Alkalisalze auf die Erregbarkeit der Muskeln. Will man den Einfluss der reinen Salze feststellen, so ist es nach Overton zweckmässig, zuvor die zwischen den Muskelfasern in den Bindegewebsspalten vorhandenen Elektrolyte herauszulaugen, indem man die Muskeln in die isotonische Lösung eines möglichst indifferenten Nichtleiters, wie Rohrzucker, Traubenzucker oder Mannit einlegt. Muskeln sind für eine derartige Vorbehandlung verhältnismässig wenig empfindlich (S. 389). Für Froschmuskeln eignet sich zur Auslaugung z. B. eine 7 %ige Rohrzuckerlösung (Fahr)[2]).

In einer Rohrzuckerlösung, wie überhaupt in der Lösung jedes indifferenten Nichtleiters verlieren nun die Muskeln ihre Erregbarkeit in kurzer Zeit vollständig; jedoch nicht endgültig, denn wenn man die Muskeln in gewisse Salzlösungen zurückübertragt, so kehrt die Erregbarkeit wieder, je nach dem Salz in zeitlich und intensiv verschiedenem Masse. Der Einfluss der Alkali- und Erdalkalikationen auf die „Rohrzuckermuskeln" ist hauptsächlich von Overton[3]), der der Anionen von C. Schwarz[4]) untersucht worden. Beginnen wir mit den Kationen!

Stellt man die Ergebnisse von Overton[5]) in einer Tabelle zusammen, in welcher durch die Pluszeichen diejenigen Salze markiert werden, welche den in Rohrzuckerlösung lahm gewordenen Muskel

---

[1]) J. H. Hyde, Americ. Journ. of physiol. 11, 52 (1904).

[2]) Fahr, Zeitschr. f. Biol. 52, 72 (1908).

[3]) Overton, Pflügers Arch. 105, 176 (1904). Siehe auch: Blumenthal (unter Grützner), Pflügers Arch. 62, 513 (1896).

[4]) C. Schwarz, ebenda 117, 161 (1907).

[5]) Ergänzt durch einige eigene Beobachtungen; siehe Höber, Pflügers Arch. 120, 496 (1907).

wieder erregbar machen, durch ein Minuszeichen diejenigen Salze, welche die Erregbarkeit nicht wieder restituieren können, so erhält man das folgende Bild:

	K	*Rb*	NH_4	*Cs*	*Na*	*Li*	*Ba*	*Ca*	*Mg*
Tartrat	—				+	+			
SO_4	—	—	—	—	+	+			
HPO_4	—				+	+			
Acetat	—				+	+			
Cl	—	—	+	+	+	+	+	+	+
Br	—	—			+				
NO_3	—				+	+			
J	—	—			+				

Also alle Rubidium- und Kaliumsalze sind unfähig, alle Natrium- und Lithiumsalze sind fähig, den Rohrzuckermuskeln die Erregbarkeit zurückzugeben. Dass auch das Anion eine Rolle spielt, lehren die Versuche mit Ammonium- und Caesiumsalzen, da hier je nach dem begleitenden Anion die Kationenwirksamkeit eine verschiedene ist.

Aus dieser Tabelle ist aber noch nicht zu ersehen, dass grosse quantitative, ja auch qualitative (S. 499 ff.) Differenzen zwischen den einzelnen die Erregbarkeit begünstigenden Salzen vorhanden sind. Vergleichen wir etwa mit Overton die verschiedenen Chloride, so ergibt sich, dass im guten Einfluss allen voran das Natriumchlorid steht, schon weniger günstig ist *LiCl*, und in den Chloridlösungen von *Cs*, NH_4, *Ba*, *Sr* und *Mg* wird die Erregbarkeit nur wenig und nur flüchtig restituiert. Hiermit stimmt überein, dass, wenn man nicht von Rohrzuckermuskeln, sondern von frischen Muskeln ausgeht und diese in die Alkalichloridlösungen einlegt, die Erregbarkeit vom *NaCl* am längsten konserviert wird, dann folgen *LiCl*, *CsCl* und NH_4Cl, dann *RbCl*, und am raschesten schwindet die Erregbarkeit in *KCl*. Wir erhalten also eine Alkalikationenreihe:

$$Na < Li < Cs < NH_4 < Rb < K.$$

Diese Reihenfolge stimmt mit der für die verschiedenen Hämolysen geltenden Reihe überein (siehe S. 487 und 488), sie deckt sich auch mit der dort erwähnten für die Kolloidfällung geltenden Reihe; wir können danach zu der Annahme gelangen, dass Erregbarkeit und Kolloidkonsistenz der Plasmahaut etwas miteinander zu tun haben, eine Ansicht, welche auf Grund der bisher erörterten Versuche von Overton und einiger anderer zuerst von mir[1]) aufgestellt wurde, und welche für die bis dahin scheinbar ganz regellosen Wirkungen

[1]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

der Alkalisalze auf die Muskeln und auf manche andere physiologische Gebilde ein Erklärungsprinzip gab, welches sich, wie die auf den vorangegangenen Seiten angeführten, sowie weiterhin noch zu erörternde Beispiele lehren, bisher bewährt hat.

Speziell die Anionen spiegeln in ihrer Wirkung die bekannte lyotrope Wirkung auf die hydrophilen Kolloide sehr deutlich wieder. C. Schwarz (loc. cit.) untersuchte die Wirkung folgendermassen: Rohrzuckermuskeln wurden in Natriumsalzlösungen übertragen, deren Salzgehalt meist etwa 0·2 % *NaCl* entsprach, und die durch Rohrzuckerzusatz muskelisotonisch gemacht waren; in allen diesen Lösungen wurden, in Übereinstimmung mit den Angaben Overtons, die Muskeln wieder gut erregbar. Nach einigem Verweilen wurden die Muskeln dann jede Sekunde durch einen eben maximal wirkenden Induktionsschlag gereizt, bis Ermüdung eintrat. Es zeigte sich nun, dass dies je nach dem anwesenden Salz sehr verschieden rasch erfolgte. Nämlich in den Lösungen, welche Natriumcitrat, -tartrat oder -sulfat enthielten, stellte sich schon nach wenigen Reizen Unerregbarkeit ein, am raschesten in der Citratlösung; günstiger ist Acetat, noch günstiger Chlorid, aber immerhin tritt selbst in der Natriumchloridlösung ziemlich rasch Ermüdung ein; in verdünnten Lösungen von Bromid, Nitrat, Jodid und Rhodanid ist die Erregbarkeit vortrefflich. Zur Charakterisierung der stufenweise verschiedenen Anionenwirkung ist besonders folgendes bemerkenswert: ein etwa durch Na_2SO_4 ermüdeter Muskel kann bei Übertragung in *NaCl* oder noch besser in *NaBr* oder gar *NaJ* wieder gut erregbar werden; dagegen kann umgekehrt nicht Na_2SO_4 einen *NaCl*- oder *NaBr*-ermüdeten Muskel restituieren. *NaBr* löst die Erschöpfung durch *NaCl*, *NaJ* und *NaSCN* diejenige von *NaBr* und $NaNO_3$, auch hier gilt nicht das Umgekehrte. Kurz es findet sich nach Schwarz, dass die Anionen nach folgender Reihe die Muskelerregbarkeit ungünstig beeinflussen:

$$SCN < J < NO_3,\ Br < Cl < CH_3COO < SO_4,\ \text{Tartrat} < \text{Citrat}.$$

Ein Blick auf die Seite 308 mitgeteilten Reihen genügt, um zu erkennen, wie vollständig der Parallelismus zu den Kolloidbeeinflussungen ist.

Auf eine wichtige, von Schwarz hervorgehobene Tatsache ist aber noch hinzuweisen: es ist nun nicht etwa anzunehmen, dass *NaJ* oder *NaSCN* auf alle Fälle ein besseres Muskelkonservierungsmittel ist, als *NaCl*, dass also etwa an die Stelle der physiologischen Kochsalzlösung eine physiologische Natriumjodidlösung oder dergleichen zu treten

hätte. Nur bei sehr niedrigen Konzentrationen erweisen sich diese Anionen aus dem Anfang der Reihe günstiger, als *Cl*; bei höherer Konzentration rufen sie Kontrakturen hervor, welche nicht wieder zurückgehen.

Vergleichen wir die hier an den Muskeln konstatierten Kationen- und Anionenreihen mit den Hämolysereihen (S. 487ff.), so wird auffallen, dass die Kationenreihe zwar die gleiche Richtung hat, wie die Kationenreihe dort bei der einfachen Salzhämolyse, dass die Anionenreihe dagegen den inversen Verlauf nimmt, insofern als dort die *J*-Ionen für die Blutkörperchen die ungünstigsten, hier für die Funktion der Muskeln die günstigsten sind. Die Verhältnisse beim Muskel sind vielmehr manchen bei der kombinierten Saponin-Salzhämolyse gefundenen Verhältnissen zu vergleichen (S. 488).

Betrachten wir nun noch einmal die Wiedergabe von Overtons Versuchen durch die Tabelle auf Seite 497. Jetzt ist verständlich, warum die Sulfate von NH_4 und *Cs* die Unerregbarkeit der Rohrzuckermuskeln nicht wieder aufheben, während die Chloride es, wenigstens für kurze Zeit, tun.

Wir müssen auch aus anderen Gründen noch einmal auf die Versuche von Overton zurückkommen, speziell auf seine Versuche mit Kaliumsalzen. Overton unterscheidet bei diesen zwei Gruppen; zu der einen gehören Sulfat, Tartrat, Phosphat, Äthylsulfat und Acetat, zu der anderen Chlorid, Bromid, Nitrat und Jodid.

In den isotonischen Lösungen der ersteren bewahren die Muskeln ihr normales Aussehen, auch wenn sie 24—50 Stunden in den Lösungen bleiben, und bringt man sie dann in eine reine Kochsalzlösung, so kehrt die Erregbarkeit rasch wieder. Dabei ist es gleichgültig, ob ein Muskel längere oder kürzere Zeit in der Lösung verweilt hat, die Erregbarkeit kehrt nach gleich kurzer Zeit in der Natriumsalzlösung zurück. Das alles lässt sich nur erklären, wenn man voraussetzt, dass die Plasmahaut der Muskeln für diese Kaliumsalze impermeabel ist. Wäre sie es nicht, so müsste, wie auch Overton betont, im Verlauf von 24—50 Stunden der Muskel langsam an Volumen zunehmen und allmählich wasserstarr werden, was er nicht tut. Auch müsste die Entlähmung durch Kochsalz lange Zeit, vor allem je nach der Verweildauer in der Kaliumsalzlösung verschieden lange Zeit in Anspruch nehmen, wenn mit der Zeit das Kaliumsalz eindringen würde; denn es genügen nachweislich schon sehr kleine Mengen Kaliumsalz, einer Kochsalzlösung beigemischt, um zu lähmen, und je mehr Zeit verstrichen wäre, um so mehr Salz müsste ja ins Innere der Fasern hineindiffundiert sein. Durch diese Versuche wird also die Undurchlässigkeit

der Muskelfaseroberfläche für die genannten Kaliumsalze bewiesen, wie das ja auch schon früher (S. 387) ausgeführt wurde, geradeso wie die Oberfläche für die Kaliumsalze, welche sich im Inneren der Fasern befinden, nach den chemischen Analysen von Urano und Fahr (S. 389) als undurchlässig anzusehen ist. Dieselben Analysen hatten auch gezeigt, dass die Undurchlässigkeit sich höchst wahrscheinlich auch auf die *Na*-Ionen erstreckt.

Wenn nun aber die genannten Kaliumsalze nicht eindringen und doch die Muskeln lähmen, dann bleibt nichts anderes übrig, als mit Overton anzunehmen, dass die Kaliumsalze die Plasmahaut verändern. Diese Veränderung besteht nach meiner Auffassung in einer Kolloidzustandsänderung. Und dass die Veränderung eine Funktionsstörung nach sich zieht, beweist dann weiter, dass die Plasmahaut kein totes Gebilde ist, sondern ein Organ der Zellen, das sich an deren Lebensprozessen beteiligt. Das ist dieselbe Anschauung, zu der uns viele Betrachtungen im achten Kapitel geführt hatten.

Ich komme nun zu Overtons zweiter Gruppe von Kaliumsalzen, zu Chlorid, Bromid, Nitrat und Jodid. Auch sie lähmen die Muskeln, aber in ihren reinen isotonischen Lösungen schwellen die Muskeln im Gegensatz zu den Lösungen der ersten Gruppe langsam auf. Auch dies wurde bereits S. 387 erwähnt; nach Overton ist die Schwellung Zeichen einer Schädigung; nach Siebeck ist sie beim Kaliumchlorid bis zu einem recht erheblichen Masse vollkommen reversibel und wird deshalb von ihm als Folge einer Durchlässigkeit der Plasmahäute des Muskels für das Kaliumchlorid gedeutet. Die Art der Gruppierung der Kalisalze legt aber auch den Gedanken nahe, dass die Vertreter der zweiten Gruppe die Schwellung verursachen, indem sie irgendwelche quellbaren Teile des Muskels zur Wasseraufnahme veranlassen. Es kommen nämlich analoge Verhältnisse bei anderen Objekten vor. So wurde erstens früher (S. 366) bemerkt, dass die Salze des Ammoniums ebenso wie der aliphatischen Amine und mancher Alkaloide verschieden giftig sind, nämlich Chlorid, Bromid, Nitrat giftiger als etwa Sulfat und Phosphat; dies gilt z. B. für Blutkörperchen nach den Untersuchungen von Grijns und Hedin. Die Differenz ist möglicherweise auf Differenzen in der Lipoidlöslichkeit zu beziehen. Zweitens bringen nach Hofmeister (siehe S. 317) Sulfate, Tartrate, Citrate, auch Acetate eine Gelatinegallerte zum Schrumpfen, Chloride, Bromide, Nitrate bringen sie zum Quellen. Drittens erweisen sich Traubesche Niederschlagsmembranen nach Walden[1])

[1]) Walden, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 699 (1892).

Chloriden, Bromiden, Jodiden, Rhodaniden gegenüber im allgemeinen als durchlässig, während sie gegen Sulfate, Oxalate, Phosphate undurchlässig sind. Wir haben also in einer Reihe von Fällen dieselbe Verteilung der Anionen nach ihrer Wirkung auf zwei gegensätzliche Gruppen, wie wir in zahlreichen anderen und wohl den meisten Fällen eine nur in einer Richtung fortschreitend sich ändernde Wirkung haben. Aber auf eine gemeinsame Basis lassen sich die verschiedenen genannten Fälle anscheinend nicht bringen; Lipoidlöslichkeit kommt bei den irreversibel lähmenden Kaliumsalzen jedenfalls nicht in Frage. Wahrscheinlich haben wir es bei der physiologischen Wirkung der Kalium- und auch anderer Salze mit zwei verschiedenen gleichzeitig ablaufenden Kolloidprozessen zu tun, einem, bei dem die Anionen einsinnig in abgestufter Intensität wirken, wie es etwa aus den Erregungsversuchen von Schwarz aufs deutlichste hervorgeht, und einem, bei dem der Quellungszustand durch einen Teil der Anionen im einen, durch den anderen Teil der Anionen im entgegengesetzten Sinn geändert wird, — gerade so wie die Anionen in kontinuierlicher Reihe an Fällungsvermögen gegenüber Gelatine sich unterscheiden, während ihr Einfluss auf die Quellung der Gelatine gegensätzlich, teils fördernd, teils hemmend ist (siehe besonders S. 318); es gäbe also in den Muskeln, bzw. in ihrer Plasmahaut zwei Kolloidprozesse; nur der eine wäre von Änderungen der Erregbarkeit begleitet. Man wird auch damit rechnen dürfen, dass diese zwei Kolloidprozesse an verschiedene Stoffe und an verschiedene Orte gebunden sind, wie man sich überhaupt zu vergegenwärtigen hat, dass die Verschiedenartigkeit der Kolloide, welche die Gewebe aufbauen, eine vorläufig noch unübersehbare Kompliziertheit in die Mannigfaltigkeit der Salzwirkungen hineinbringen muss. Neuere Untersuchungen von Schade[1]) über die Quellbarkeit der Bindegewebssubstanzen liefern hierfür ein recht lehrreiches Beispiel; nach diesen Untersuchungen verhalten sich nämlich Bindegewebsgrundsubstanz und Bindegewebsfibrillen in ihrer Quellungsfähigkeit antagonistisch; während die Fibrillen, relativ einheitlich etwa durch ein Stück Sehne repräsentiert, in Säure stark quellen, in Alkali entquellen, entquillt umgekehrt die Grundsubstanz, z. B. in einer Nabelschnur als vorwiegender Bestandteil enthalten, in Säure und quillt in Alkali. Auch gegenüber den Salzen verhalten sich die zwei Hauptkolloidmassen des Bindegewebes nach Schade teilweise antagonistisch[2]).

[1]) Schade, Zeitschr. f. experim. Pathol. **14**, 1 (1913).

[2]) Siehe hierzu auch Hauberrisser und Schönfeld, Arch. f. experim. Pathol. **71**, 102 (1913). Ferner S. 338.

Einfluss der Alkalisalze auf die Muskelströme. Wir haben den Einfluss der Alkalisalze auf die Blutkörperchen und auf die pigmentierten Seeigeleier als eine Steigerung der Durchlässigkeit aufgefasst (S. 488 und 493); bei beiden Objekten dokumentiert sich diese direkt in einer Stoffabgabe. Können wir uns in ähnlicher Weise auch den Einfluss auf die Muskelerregbarkeit deuten? Diese Frage ist wahrscheinlich zu bejahen, wenn auch die Permeabilitätserhöhung nach den Versuchen von Overton mit den reversibel lähmenden Kaliumsalzen, deren Einwirkung sich über Tage erstreckte, auf alle Fälle nur gering sein kann. Die Permeabilitätserhöhung lässt sich aus Versuchen deduzieren, welche ich[1]) über den Einfluss der Alkalisalze auf den Ruhestrom des Muskels ausgeführt habe. Biedermann[2]) entdeckte vor langer Zeit, dass, wenn man eine Stelle eines unversehrten stromlosen Froschmuskels mit der Lösung eines Kaliumsalzes für kurze Zeit in Berührung bringt, ein Ruhestrom von derselben Richtung und elektromotorischen Kraft auftritt, wie bei einer partiellen Verletzung. Ich habe dann untersucht, wie sich andere Salze in dieser Hinsicht verhalten. Meine Ergebnisse sind in der Tabelle S. 503 verzeichnet, in welcher ein Minuszeichen die der Wirkung der Kaliumsalze entsprechende Eigenschaft eines Salzes bedeutet, durch „Alteration" die mit ihm in Berührung gekommene Muskelpartie negativ gegen den übrigen Muskel zu machen und so einen regulären „Längsquerschnittstrom" zu erzeugen, während ein Pluszeichen die Eigenschaft bedeutet, durch Positivierung der mit dem Salz behandelten Stelle einen konträren Ruhestrom, einen Querlängsschnittstrom hervorzurufen, ein Plus-Minuszeichen endlich die Eigenschaft, den stromlosen Zustand des unversehrten Muskels zu konservieren; die Zahl der Zeichen gibt ein ungefähres Mass für die Intensität der Alteration[3]).

Vergleicht man die Tabelle mit derjenigen nach Overton (S. 497) für den Einfluss der Salze auf die Erregbarkeit, sowie mit den Angaben von C. Schwarz, so wird man den Zusammenhang leicht herausfinden: Alle Salze, welche einen regulären Ruhestrom erzeugen, welche also die berührte Muskelpartie negativ machen, heben die Erregbarkeit rasch auf, während alle Salze, welche entweder den stromlosen Zustand des unverletzten Muskels konservieren oder einen konträren Ruhestrom erzeugen, dem in

---

[1]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

[2]) Biedermann, Sitzungsberichte d. k. k. Akad. d. Wissensch. Wien **81**, III 76 (1880).

[3]) Siehe auch Höber, Pflügers Arch. **134**, 316 (1910).

Rohrzuckerlösung unerregbar gewordenen Muskel die Erregbarkeit für längere Zeit wiedergeben können.

	K	*Rb*	NH_4	*Cs*	*Na*	*Li*	*Ba*	*Sr*	*Ca*	*Mg*
Tartrat	− − −		−		−	−				
SO_4	− − −	− −	−	−	−	−				±
HPO_4					−					
CH_3COO					−	−				
Cl	− − −	−	−	±	±	+	±	±	±	±
Br			−	±	+	+				
J	− − −	− −	−	+	+	+	±	±		±
NO_3			−		+	+	±	±		+
SCN	− − −		±		+ +	+ +	+			+ +

Besonderer Nachdruck ist noch auf folgende Tatsache zu legen: die Einwirkungen der Alkalisalze auf den Ruhestrom sind, vorausgesetzt dass sie nicht zu lange gewährt haben, vollständig reversibel. Dieser Punkt ist für die weitere Ausnutzung der Ergebnisse von Bedeutung.

Wenn man sich nämlich die Frage vorlegt, was für ein innerer Grund für den nachgewiesenen Parallelismus zwischen Ruhestrom und Erregbarkeit vorliegt, so wird man sich vor allem zu erinnern haben, dass der Ruhestrom ein Analogon des die Erregung charakterisierenden Aktionsstromes ist. Bisher hätten wir beim Referieren über den Einfluss der Salze auf die Muskeln ebensogut auch von einem Einfluss auf deren Kontraktilität reden können, wie von einem Einfluss auf die Erregbarkeit. Durch die jetzt mitgeteilten Versuche werden die Bestrebungen nach einer Deutung aber auf eine Beeinflussung der Erregbarkeit festgelegt. Erregbarkeit und Kontraktilität lassen sich ja sehr wohl voneinander trennen; man unterscheidet sie nicht bloss voneinander, weil der Nerv, das typisch erregbare Organ, bloss Erregbarkeit und als Zeichen der Erregung den Aktionsstrom aufweist, dagegen keine Kontraktilität. Auch beim Muskel gibt es ja mancherlei Anhaltspunkte dafür, dass Erregung und Kontraktion gesondert voneinander verlaufen; ich verweise hier nur darauf, dass der Aktionsstrom des Muskels in sein Latenzstadium hineinfällt, oder daran, dass nach den Untersuchungen von v. Brücke[1]) die Kontraktilität eines Muskels durch Ermüdung schon sehr gelitten haben kann, wenn die Aktionsströme noch unverändert verlaufen. — Die durch die Salze erzeugten regulären Ruheströme erinnern nun aber noch ganz besonders an die Aktionsströme, mehr als der gewöhnliche Verletzungsstrom,

[1]) E. Th. v. Brücke, Pflügers Arch. 124, 215 (1908).

dadurch, dass sie reversibel sind; man braucht nur das alterierende Salz wegzuspülen, um den ursprünglichen Zustand der Stromlosigkeit des Muskels wieder herzustellen. Die Demarkationsströme sind also sozusagen fixierte, perpetuierlich gewordene Aktionsströme, die Salzruheströme, wofern man für rasche Entfernung der wirksamen Salze sorgt, nur etwas in die Länge gezogene Aktionsströme. — Gewisse Salze, z. B. die Kaliumsalze, erzeugen also gerade so, wie die Erregung, eine lokale und flüchtige Negativität des Muskels und führen dabei zu gleicher Zeit den Muskel in den Zustand der Unerregbarkeit, d. h. in den Zustand, in dem er schon erregt ist, nicht mehr weiter erregt werden kann — gerade so wie eine lokale Verletzung den Muskel negativ, wie einen erregten Muskel, und zugleich unerregbar macht. Wir dürfen uns also vielleicht vorstellen, dass bei der natürlichen Erregung ein ähnlicher Vorgang irgendwie durch Salze angeregt wird, wie wir ihn künstlich durch Salze erzeugen können. Aber was bewirken eigentlich hier die Salze? — Aus den Versuchen von Overton folgt zwingend, dass die Salze die Muskelerregbarkeit verändern, indem sie auf die Plasmahaut der Muskelfasern wirken; aus meinen Beobachtungen, zumal denjenigen über den Ruhestrom, folgt, dass es sich bei der Einwirkung auf die Plasmahaut wahrscheinlich um eine Kolloidzustandsänderung handelt; die erfolgreiche Theorie der bioelektrischen Ströme von Bernstein endlich, welche im 12. Kapitel behandelt werden wird, macht es wahrscheinlich, dass die Salze, welche einen regulären Ruhestrom erzeugen, die Plasmahautdurchlässigkeit erhöhen. Es ist darum anzunehmen, dass die Kalium- und die ihnen verwandten Salze die Muskeln unerregbar machen, indem sie ihre kolloidale Plasmahaut auflockern; dann wäre aber auch weiter zu vermuten, dass der über einen Muskel hineilende Erregungsprozess als Komponente eine kolloide Zustandsänderung enthielte, welche durch einen elektrolytischen Vorgang innerhalb des Muskels ausgelöst würde. Die im Muskel enthaltenen K- und HPO_4-Ionen würden durch ihre Endstellung in den Ionenreihen dafür sogar besonders geeignet sein. (Siehe hierzu die Betrachtungen S. 491.) Wir werden auf diese physikalisch-chemischen Erscheinungen beim Erregungsvorgang später (S. 591 ff.) zurückzukommen haben[1]). Hier sei nur noch daran erinnert, dass, wie wir schon (S. 440) sahen, in Übereinstimmung mit den eben gezogenen Schlüssen neuerdings von Gildemeister und A. Schwartz

[1]) Siehe auch Höber, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **10**, 173 (1910).

gezeigt worden ist, dass während der Aktion, während ein Aktionsstrom die sekretorisch tätige Haut durchsetzt, deren Permeabilität tatsächlich erhöht ist.

Einfluss der Salze auf die Herzströme. Nach den Untersuchungen von W. Straub[1]) und seinen Schülern Hermanns und Fleischhauer scheint auch der Herzmuskel auf die neutralen Alkali- und Erdalkalisalze elektromotorisch nicht anders zu reagieren, als der Skelettmuskel. So zeigte Fleischhauer, dass, wenn man ein durch Stanniusligatur zum Stillstand gebrachtes Froschherz lokal mit *KCl* behandelt, gerade so wie beim Froschsartorius ein Ruhestrom auftritt, der beim Wegspülen des *KCl* mit Ringerlösung wieder verschwindet, und dass die Chloride von Kalzium, Strontium, Barium und Magnesium ebenso wenig stromentwickelnd wirken, wie nach der Tabelle S. 503 beim Skelettmuskel. Dies ist umso bemerkenswerter, als die elektrischen Eigenschaften des schlagenden Herzens durch lokale Applikation derselben Salze nach Hermanns erheblich geändert werden. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man im zweiten Fall Alterationen der Synapse verantwortlich macht. Übrigens ist, beiläufig bemerkt, die elektrische Reaktion des ruhenden Skelettmuskels und des stillgestellten Herzens gegenüber manchen Alkaloiden keineswegs identisch[2]).

Einfluss der Alkalisalze auf die glatten Muskeln. Auch zur Erklärung der Wirkungen der Neutralsalze auf die glatten Muskeln ist die Annahme einer Beziehung zu den Kolloiden gemacht worden, jedoch in anderem Sinne, als bei den quergestreiften Muskeln. Wir haben früher (S. 390) gesehen, dass nach den Experimenten und der Auffassung von Meigs[3]) die glatten Muskeln für beliebige Stoffe durchlässig sind, dass ein Plasmahautwiderstand für die Diffusion also nicht existiert. Hier ist demnach im Gegensatz zum quergestreiften Muskel das Innere der Fasern für die Salze zugänglich, und nach Meigs entfalten sie ihre Wirkung dort auf die die Fasern aufbauenden Kolloide gerade so, wie wenn sie auf einen Kolloidstrang von der Art einer Bindegewebsfaser wirkten. In auffallendem Gegensatz zum quergestreiften Muskel ändert daher der glatte Muskel des Frosches, wie z. B. die von Meigs studierte Magenmuskulatur, in froschisotonischen Salzlösungen Volumen und Länge. Für die Wirkung speziell der Alkalisalze wird von

[1]) W. Straub, Zeitschr. f. Biol. 58, (1912); Hermanns, ebenda 58, 261 (1 12); Fleischhauer, ebenda 61, 326 (1913).

[2]) Siehe auch W. Straub, Zentralbl. f. Physiol. 26, 990 (1913); Evans, Zeitschr. f. Biol. 59, 397 (1912).

[3]) Meigs, Journ. of experim. Zool. 13, 497 (1912).

Meigs angegeben, dass *KCl* zunächst eine Entquellung und Verkürzung, *NaCl* Quellung und Verlängerung erzeugt.

Schon früher sind an einem von Bottazzi angegebenen Präparat des Hühnerösophagus Untersuchungen über den Einfluss reiner Salzlösungen auf die glatten Muskelfasern von Fienga[1]) angestellt worden. Aus seinen Ergebnissen hebe ich hervor, dass *K* ebenso wie *Ca, Sr* und *Ba* bei Verwendung nicht zu grosser Konzentrationen den Tonus reversibel steigern, während *Na, Li* und *Mg* ihn herabsetzen. Auch Mangan- und Kobaltchlorür wirken reversibel tonussenkend. Ähnliches fand Pugliese[2]) beim Ösophagus und Magen vom Frosch und beim Retractor penis vom Pferd.

Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur vom Rind haben auch P. Trendelenburg[3]) zu der Annahme von Beziehungen zwischen Längenänderung und Quellung geführt. Für die verkürzende, tonussteigernde Wirkung der Ionen der Alkalisalze gibt Trendelenburg die Reihen:

$$Cl,\ Br,\ NO_3 < J < SCN \text{ und } Na,\ Li < K,$$

welche mit der lyotropen Anionen- und Kationenreihe vergleichbar sind.

Einfluss der Alkalisalze auf einige weitere kontraktile Gebilde. Ein besonders anschauliches Beispiel für die Wirksamkeit der Ionen der Alkalisalze nach der lyotropen Reihe liefert eine Studie von R. A. Spaeth[4]) über den Einfluss der Salze auf die Chromatophoren von Fischen. In der Figur 52 sind isolierte Schuppen von dem Teleostier Fundulus heteroclitus abgebildet, wie sie nach zweistündigem Aufenthalt in äquimolekularen Lösungen der verschiedenen Kalisalze aussahen; man kann die lyotrope Anionenreihe an den in steigendem Masse expandierten Melanophoren direkt ablesen. Im speziellen macht Spaeth folgende Angaben: Melano- und Xanthophoren verhalten sich antagonistisch, in 0·1-norm. *KCl* ballt sich das Pigment in den Melanophoren und expandiert sich in den Xanthophoren, in 0·1-norm. *NaCl* geschieht das Gegenteil. Die ballende, „kontrahierende" Wirkung der Kationen auf die Melanophoren nimmt zu in der Reihe: $Na < Li < Cs, NH_4 < Rb, K$; *K* erregt also bei den Melanophoren maximalen Konflux der Pigmentkörnchen, *Na* erregt maximale Expansion. Die Reizwirkungen der Kationen werden von den Anionen nach der Reihe: $Cl > Br > NO_3 >$

[1]) Fienga, Zeitschr. f. Biol. **54**, 230 (1910).
[2]) Pugliese, Arch. ital. de biol. **46**, 371 (1906).
[3]) P. Trendelenburg, Arch. f. experim. Pathol. **69**, 79 (1912).
[4]) R. A. Spaeth, Journ. of experim. Zool. **15**, 527 (1913).

$J > SCN$ beeinflusst; d. h. *Cl* konserviert das physiologische Geschehen am besten, es bewirkt in Gegenwart von *K* nachhaltigste Zusammenballung, in Gegenwart von *Na* intensivste Expansion. Dagegen in Gegenwart von *SCN* folgt der Kationenreizwirkung alsbald Lähmung und irreversible Degeneration; nämlich in der Lösung von *KSCN* schlägt die anfängliche starke ballende Wirkung des *K* bald in degeneratives Auseinandergehen der Körnchen um, und in der Lösung von *Na SCN* geht die vom *Na* angeregte maximale Expansion bald wieder irreversibel verloren. Die anderen Anionenwirkungen repräsentieren Zwischenstellungen zwischen den Wirkungen von *Cl* und *SCN*.

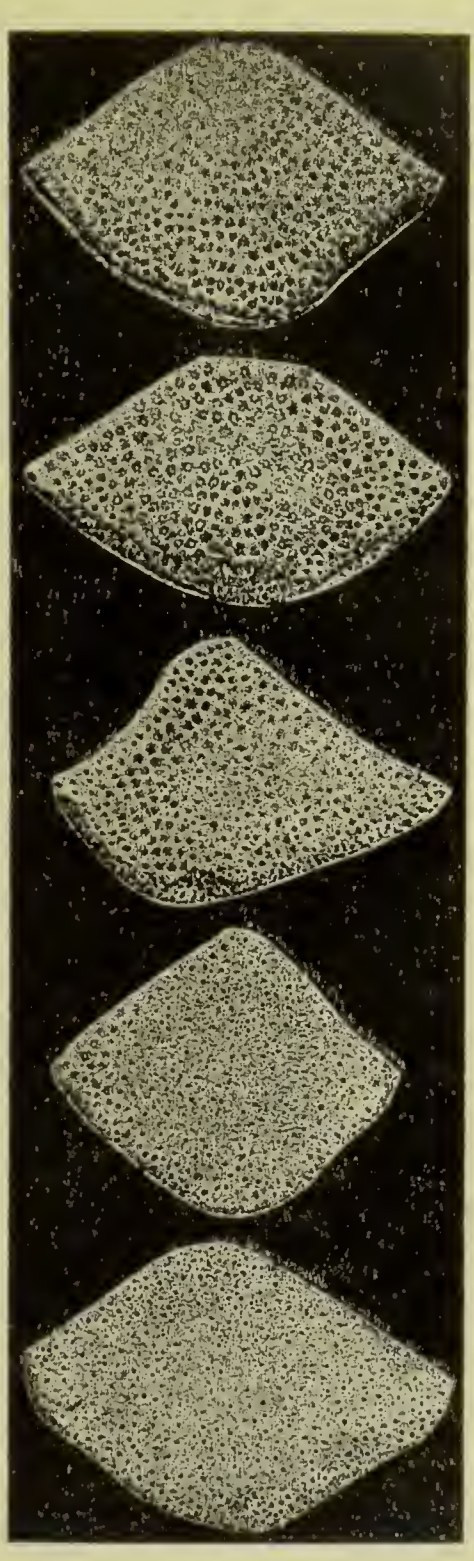


Fig. 52.
Schuppen von Fundulus heteroclitus nach zweistündigem Aufenthalt in: 1. *KCl*, 2. *KBr*, 3. KNO_3, 4. *KJ*. *KSCN*.

Sodann wurde von Koltzoff[1]) der Einfluss der Alkalichloride auf die Kinoplasmasäule im Stiel von Vorticellen (Zoothamnium alternans) untersucht. Ersetzt man nämlich das Meerwasser, in dem die Zoothamnien leben, durch andere Salzlösungen, so zerreisst nach einiger Zeit der Kinoplasmastrang in einzelne Klumpen; die Geschwindigkeit, mit der dies eintritt, variiert von Salz zu Salz, Koltzoff fand für die Kationen die Reihe: $K > Rb > Na > Cs > Li$. Besonders bedeutungsvoll für die kolloidchemische Ausdeutung ist hier, wie bei dem Beispiel der Chromatophoren, die Stellung

[1]) Koltzoff, Pflügers Archiv 149, 327 (1912); ferner Arch. f. Zellforschung 7, 344 (1911).

des *Cs* in der Reihe, die, wie wir schon (S. 487) sahen, allein bei Vorgängen an hydrophilen Kolloiden in analoger Art vorkommt.

Einfluss der Alkalisalze auf die Flimmerbewegung. Ich komme nun zu der Beeinflussung einiger rhythmischer Bewegungen, speziell der Flimmerbewegung durch die Alkalisalze. Die Wirkung auf die Flimmerbewegung ist von Weinland[1]) (unter Grützner) und von mir[2]) am Flimmerepithel der Rachenschleimhaut des Frosches, von Lillie[3]) an den bewimperten Larven von Arenicola und dem Kiemenepithel von Mytilus edulis studiert worden (siehe auch S. 532). Über den relativen Einfluss der Anionen kann, wenn man zum Kriterium der Wirkung die Dauer des Flimmerschlages nimmt, kein Zweifel bestehen; unter den gewöhnlich zur Verwendung kommenden Salzen schädigt Jodid am meisten, Sulfat und Chlorid am wenigsten. Lillie stellte folgende Reihe auf:

$$CH_3COO < SO_4 < \text{Tartr} < HPO_4 < Cl < NO_3 < Br < J.$$

Schwerer ist nach meiner Ansicht, wenigstens was das Flimmerepithel vom Frosch anlangt, der Einfluss der Kationen einzuschätzen; richtet man sich hier allein nach der Zeit bis zum Erlöschen des letzten Cilienschlages, so erhält man die Reihenfolge:

$$K < Rb,\ Na < NH_4 < Cs < Li,$$

wo *K* das günstigste, *Li* das schädlichste Ion bedeutet. Die genaue Beobachtung erweckt aber Zweifel darüber, ob es berechtigt ist, Gunst und Ungunst der Einflüsse allein nach der Schlagdauer zu bemessen. Es zeigt sich nämlich, dass *K*, *Rb* und *Cs* eine Gruppe für sich bilden, indem sie vom Anfang ihrer Wirkung an die Intensität des Flimmerns verschlechtern, so dass man vom anfänglichen, normalen, regelmässigen und lebhaften Schlag an alle Stadien bis zu den letzten matten Bewegungen zu sehen bekommt; *Li* und *Na* wirken dagegen so, dass sie eine Zeitlang den Flimmerschlag brillant konservieren, und dass dann ziemlich brüsk Lähmung eintritt; dabei kommt es, namentlich beim *Na*, vor, dass einzelne Epithelien länger schlagen, als die grosse Mehrzahl, und erst spät, dann aber auch wieder ziemlich abrupt die Tätigkeit einstellen. Würde man allein nach dem Zeitpunkt des Erlöschens der Tätigkeit bei diesen letzten Zellen die *Na*-Wirkung beurteilen, so käme man

---

[1]) Weinland, Pflügers Arch. **58**, 105 (1894).

[2]) Höber, Biochem. Zeitschr. **17**, 518 (1909).

[3]) R. S. Lillie, Americ. Journ. of physiol. **17**, 89 (1906) u. **24**, 459 (1909), auch **10**, 419 (1904). Ferner: S. S. Maxwell, ebenda **13**, 154 (1905).

also zu keiner korrekten Auffassung. NH_4 schliesst sich im wesentlichen der ersten Gruppe an, nur dass anfangs für kurze Zeit das Flimmern durch das NH_4 sogar verstärkt wird. Beachtet man nun noch, dass die einzelnen Ionen einer Gruppe sich der Intensität ihrer Wirkung nach voneinander unterscheiden, so kann man sich ein ungefähres Gesamtbild von der Wirkung vielleicht durch folgende Kurvenschar machen:

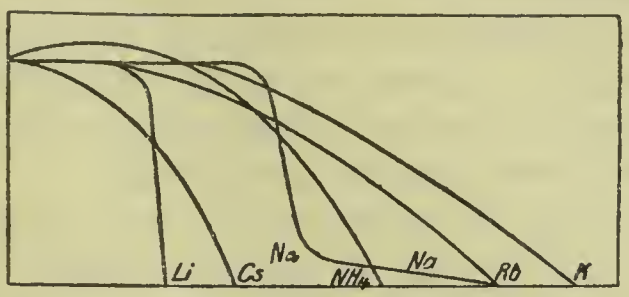


Fig. 53.

Danach muss es sachgemässer erscheinen, wenn man die Kationenwirkung statt durch die vorher genannte Reihe durch die Reihe:

$$K < Rb < NH_4 < Na < Cs < Li$$

repräsentiert.

In recht guter Übereinstimmung mit diesen Befunden am Flimmerepithel vom Frosch befinden sich die Angaben von Lillie über das Verhalten des Cilienschlages bei Meerestieren; für das Flimmerepithel von Mytilus ist aus seinen Versuchen die Reihe:

$$K < Rb < NH_4,\ Cs < Na < Li$$

herzuleiten, aus seinen Versuchen an den Arenicolalarven die Reihe:

$$K,\ Rb < Cs < NH_4 < Na < Li.$$

In jedem Fall sind also *Na* und *Li* am schädlichsten; *K* konserviert am besten, und *Cs* nimmt eine Mittelstellung ein.

Vergleichen wir diese Wirkungen mit den früher besprochenen, so zeigt sich, dass wir abermals auf die bekannte lyotrope Anionenreihe der Kolloidchemie (S. 308 ff.) und auf die besonders durch die *Cs*-Stellung charakteristische Kationenübergangsreihe (S. 323) gestossen sind. Wir werden darum auch hier wieder die Annahme machen, dass die Alkalisalze die Funktion beeinträchtigen, indem sie den Kolloidzustand des funktionierenden Gebildes verändern. Dafür lässt sich noch ein Umstand besonders hervorheben; nach Lillies Angabe werden nämlich die Arenicolacilien durch die reinen Salzlösungen, besonders *Li* und *Na* im Verein mit *Cl*, *Br*, *J* und NO_3

geradezu verflüssigt. Für die Kolloiderklärung kann man aber auch anführen, dass wir wieder einmal der in der Kolloidchemie so oft angetroffenen Umkehrung der Ionenreihen begegnen. Dieses Mal bezieht sich die Umdrehung auf die Kationenreihe, und ist deshalb besonders auffallend, weil dadurch *K* zum unschädlichsten, *Li* und *Na* zu den schädlichsten unter den Alkaliionen werden, während das geläufige Verhalten das entgegengesetzte ist. Der hier gefundenen Reihe sind wir bisher nur bei einigen Hämolysen begegnet (S. 486). Nach ein paar Angaben von Hirokawa[1]) scheint die gleiche Kationenreihe aber auch für die Bewegung von Spermatozoen Geltung zu haben; doch können das erst genauere Untersuchungen entscheiden.

Dauer und Tempo des rhythmischen Schlages der Medusen werden nach Bethe[2]) von den Anionen der *Na*-Salze nach der Reihe: $SO_4 > Cl > Br > NO_3$ günstig beeinflusst[3]).

Einfluss der Alkalisalze auf die Nerven. In ähnlicher Weise, wie der Einfluss der Salze auf die Muskelerregbarkeit studiert wurde, so ist auch der Einfluss der Salze auf die Erregbarkeit peripherer Nerven untersucht worden, doch bisher mit weniger befriedigendem Ergebnis. Daran tragen zum guten Teil die Besonderheiten im Bau der Nerven Schuld. Grützner[4]) und Overton[5]) haben darauf aufmerksam gemacht, dass dieser Bau das Vordringen löslicher, besonders lipoidunlöslicher (oberflächeninaktiver) Stoffe aus Lösungen bis an die Achsenzylinder heran überaus erschwert, und dass entsprechend auch umgekehrt die normalerweise im Nerven enthaltenen Salze nur äusserst langsam aus den Nerven in eine umspülende Lösung herausdiffundieren können. Deshalb gelingt es im allgemeinen schwerer beim Nerven, als beim Muskel, die Wirkungen reiner Salze zu studieren. Salzgemische geben aber häufig total andere Reaktionen, als die reinen Salze; so erzeugt z. B. $BaCl_2$ neben $NaCl$ heftige Muskelzuckungen, während es als einziger Elektrolyt neben Rohrzucker nur einen geringfügigen Grad von Kontraktilität gewährleistet; ähnliches gilt für $RbCl$ und $CsCl$. Immerhin geht aus Beobachtungen von Urano[6]) über den Einfluss von Hypertonie und Hypotonie auf die Nervenerregbarkeit hervor, dass

---

[1]) Hirokawa (unter v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **19**, 291 (1909).

[2]) Bethe, Pflügers Arch. **127**, 219 (1909).

[3]) Siehe auch für den Einfluss auf Leukocyten: Hamburger u. de Haan, Biochem. Zeitschr. **24**, 304 (1910).

[4]) Grützner, Pflügers Arch. **53**, 115 (1893).

[5]) Overton, Pflügers Ach. **105**, 251 (1904).

[6]) Urano (unter v. Frey), Zeitschr. f. Biol. **32**, 459 (1908).

längeres Verweilen von Nerven in einer Lösung deren Empfindlichkeit für Änderungen im Medium steigert; aber nach den Erfahrungen von Brodsky[1]) stehen doch auf alle Fälle die Nerven an Geschwindigkeit der Einstellung auf neue chemische Bedingungen weit hinter den Muskeln zurück, und dieses Nachhinken bringt für die Beurteilung bestimmter Einflüsse Schwierigkeiten mit sich.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen haben nun folgendes ergeben: Wie der Muskel, so verliert auch der Nerv vom Frosch in den Lösungen von Nichtleitern seine Erregbarkeit, um sie eventuell in den Lösungen von Natrium- und Lithiumsalzen zurückzugewinnen (Mathews[2]), Overton). In den Lösungen der Alkalichloride und -sulfate konserviert der frische Nerv, sowie derjenige, dessen Erregbarkeit durch Auslaugung mit Rohrzuckerlösung (unter gewissen Kautelen) vorher weitgehend herabgesetzt ist, seine Erregbarkeit sehr verschieden lange, nach steigendem Lähmungsvermögen geordnet bilden die Alkalikationen die Reihe:

$$Na < Li < Cs < NH_4 < Rb < K;$$

entsprechend bilden die Anionen eine Reihe:

$$SO_4 < Cl < Br < J \text{ (Grützner[3]), Brodsky).}$$

Vergleicht man diese Reihen mit den entsprechenden beim Muskel gefundenen (S. 497 und 498), so ergibt sich, dass die Kationenreihe die gleiche ist, dass aber die Anionenreihe den inversen Verlauf nimmt. Solchen Umdrehungen sind wir nun schon mehrmals begegnet. Hier jedoch bieten sich ihrer Deutung etwas grössere Schwierigkeiten. Dank dem Bau des Nerven bewirken Salze, wie gesagt, nur ziemlich langsam Funktionsänderungen des Nerven; man muss deshalb, falls man nicht Gefahr laufen will, dass der Muskel, dessen Reizbarkeit den Index der sich ändernden Nervenerregbarkeit abzugeben hat, sich bei zu langer Versuchsdauer mehr und mehr verändert, mit relativ grossen Salzkonzentrationen, mit isotonischer oder doch halbisotonischer Konzentration arbeiten. Wir haben aber früher beim Muskel gesehen (S. 498), dass die Jodide, wenn sie auch die Erregbarkeit am günstigsten beeinflussen, bei höherer Konzentration und längerer Einwirkung am allerschädlichsten sind. Es bleibt also zunächst fraglich, ob nicht vielleicht die Jodide auch hier nur sekundären Einflüssen (siehe dazu S. 501) ihren ungünstigen Einfluss auf die Erregbarkeit verdanken. Man könnte dafür vielleicht den Befund von Grützner anführen, dass bei den von

[1]) Brodsky (unter Höber), Dissertation Zürich 1908.

[2]) Mathews, Science **15**, 492 (1902).

[3]) Grützner, Pflügers Arch. **53**, 83 (1893); auch 58, 69 (1894).

ihm verwendeten hypertonischen Lösungen die Chloridlösung zwar auch die Nervenerregbarkeit länger konservierte, als die Bromid- und diese länger, als die Jodidlösung, dass aber umgekehrt die Jodidlösung den grössten Reizwert hatte, und die Chloridlösung den geringsten.

Eine grössere Serie von Salzen in ihrem Einfluss auf die Nervenerregbarkeit untersuchte Mathews[1]) in der Weise, dass er für jedes Salz diejenige Konzentration aufsuchte, welche gerade von dem in die Lösung eintauchenden Ischiadicus aus Muskelzuckungen auslöste. Für die Erdalkalisalze konstatierte er, dass die *Ba*-Salze stark reizen, die *Sr*- und *Ca*-Salze lähmen; ebenso lähmen alle Schwermetallsalze.

Aus diesen Fakten, dass unabhängig vom Anion fast sämtliche Salze mit mehrwertigem Kation die Erregbarkeit aufheben, während bei den Salzen mit einwertigem Kation die Erregbarkeit je nach der Art des mitwirkenden Anions mehr oder weniger lange erhalten bleibt, leitete Mathews die Theorie ab, dass die Anionen die Nerven erregen, die Kationen sie lähmen, und da ähnliche, wesentlich vom Sinn der Ionenladung abhängige, gegensätzliche Wirkungen bei den Kolloiden bekannt sind, so verlegte Mathews die mit der Nervenerregung verknüpften Prozesse in die Nervenkolloide hinein.

Nun scheinen mir die von Mathews beigebrachten Tatsachen diese Art der Auslegung nicht zu rechtfertigen. Die ganze grosse Gruppe der Schwermetallsalzwirkungen ist meiner Meinung nach von vornherein für sich zu behandeln; denn sie kann unmöglich dafür Verwendung finden, einen spezifischen physiologischen Vorgang zu illustrieren. Wahllos wird durch die reinen Schwermetallsalze jede Zellfunktion sistiert, weil nun einmal jede Zelle Eiweisskörper in reichlicher Menge enthält. Diese Schwermetallsalzfällungen können niemals einen physiologischen Hemmungsprozess versinnbildlichen, ebensowenig wie der Hammer, der eine Maschine zertrümmert, als Arretierung gelten kann. Worauf hier gar nicht nachdrücklich genug hingewiesen werden kann, ist, dass die Mittel, mit denen man eine physiologische Funktion, wie die Erregbarkeit, variieren und dadurch analysieren will, annähernd reversibel wirken müssen. Reversibel sind aber nur die Wirkungen der meisten neutralen Alkalisalze und zum Teil die der Erdalkalien. Deshalb kann man auch nur allenfalls aus der Wirkungsweise dieser Salze eine Mitwirkung der Kolloide bei der normalen Erregung herleiten.

Einfluss der Salze aufs mikroskopische Bild der Nerven. Um dieser Anschauung von der Bedeutung der Kolloide einen etwas festeren

[1]) Mathews, Americ. Journ. of physiol. **11**, 455 (1904). Auch loc. cit. und Science **17**, 729 (1903).

Boden zu geben, habe ich bei den Froschnerven nach einem Ausdruck der Erregbarkeitsverhältnisse im mikroskopischen Bilde gesucht[1]). Ischiadici, welche mit ihren Gastrocnemii in Verbindung standen, wurden meist für 24 Stunden in die verschiedenen isotonischen Salzlösungen eingetaucht, dann auf dem Objektträger zerzupft und nach Bethe[2]) primar gefärbt. Eine erste Serie von Versuchen zeigte, dass je nach der Natur des Salzes, welches auf den Nerven gewirkt hatte, zwar die einzelnen Bilder der Nervenfasern differierten, dass aber eine Beziehung zu den Abstufungen der Erregbarkeit nicht daraus abzulesen war. Es ergab sich nämlich, dass je nach der durch die Salzbehandlung zustande gekommenen Körnigkeit der Markscheidensubstanz zwei leidlich gesonderte Gruppen von Salzen zu unterscheiden waren, nämlich Sulfate, Phosphate und Tartrate der Alkalien einerseits, Chloride und Bromide andererseits; eine Grenzstellung nahmen die Acetate ein; die Natur des Kations war ziemlich gleichgültig. Dieser Anordnung der Salze sind wir schon mehrmals begegnet, zuletzt bei der Besprechung der beiden Gruppen der Kaliumsalze und ihrer Wirkung auf die Muskeln (S. 499). Wir sahen, dass auch diese Anordnung ihr kolloidchemisches Analogon hat, dass der zugehörige Kolloidvorgang mit der Erregung aber wohl nichts zu tun hat. Dasselbe ist hier anzunehmen. Deshalb wurde in einer zweiten Versuchsserie durch eine leichte, hier nicht näher zu schildernde Modifikation in der Präparatanfertigung eine besonders prägnante Färbung der Achsenzylinder angestrebt, welche folgendes ergab: erstens zeigten die Achsenzylinder Abstufungen in der Intensität der Färbung; zweitens variierte ihre Form von ganz dünnen Fäden bis zu breiten Bändern. Werden mit Plus-Minuszeichen Form und Färbung der Achsenzylinder nach Kochsalzbehandlung, mit Pluszeichen die schmalen stark gefärbten, mit Minuszeichen die aufgelockerten, helleren Achsenzylinder markiert, so ordnen sich nach ihrem Einfluss aufs mikroskopische Bild die Salze so, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist:

	K	NH_4	*Li*	*Na*
Tartrat	— —			± bis +
SO_4	— —	— —	—	± bis +
CH_3COO	— —		± bis —	±
Cl	— —	— —	—	±
	bis	bis		
	— — —	— — —		
Br				±

[1]) Höber, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 390 (1905). (Versuche von Grünspun.)

[2]) Bethe, Allgem. Anatomie u. Physiologie d. Nervensystems 1903, S. 125ff.

Vergleicht man hiermit die für die Konservierung der Nervenerregbarkeit massgebenden Reihen auf S. 511, so zeigt sich Übereinstimmung. Soweit man also aus den bis jetzt vorliegenden, freilich noch unzureichenden Daten Schlüsse ziehen kann, lässt sich, wie für den Muskel, auch für den Nerven der Satz aufstellen, dass die Erregbarkeit an einen bestimmten Lösungs-, bzw. Quellungszustand bestimmter „Erregungskolloide" gebunden ist, und dass Auflockerung, bzw. vermehrte Auflösung derselben gleichbedeutend ist mit Vernichtung der Erregbarkeit. Auch hier ist aber auf eines noch wieder ganz besonderer Nachdruck zu legen, weil erst dadurch die erzeugten Strukturänderungen zu einem physiologischen, den Lebensvorgang imitierenden Moment werden: wenn ein mit Säuren oder Laugen behandelter oder ein gekochter Nerv ein verändertes mikroskopisches Aussehen gewährt, so sieht niemand darin eine beachtenswerte Auskunft über den Erregungsprozess; aber die Veränderungen im Aussehen, welche durch die Alkalisalze erzeugt werden, sind, wie ich mich überzeugt habe, bis zu einem gewissen Grade reversibel, gerade so wie das für die physiologischen Änderungen der Erregbarkeit ebenfalls gilt[1]).

Weitere Einflüsse von Salzen aufs mikroskopische Bild von Geweben. Anhangsweise sei noch erwähnt, dass reversible Verdichtungen und Verflüssigungen des Protoplasmas unter der Einwirkung von neutralen Alkalisalzen auch von Greeley[2]) an Paramäcien beobachtet sind; zu allgemeinen Schlüssen scheinen mir aber die Versuche nicht ausreichend.

Ferner sind von E. Mayr[3]) unter Bethes Leitung einige interessante Belege dafür geliefert worden, dass je nach der Vorbehandlung mit verschiedenen Salzlösungen die Elemente des Rückenmarkes vom Hund, die Strangfasern, die Nissl-Schollen und die Kerne der Ganglienzellen abgestufte Differenzen im Aussehen zeigen, welche ungefähr die von den Kolloiden her geläufigen Reihen wiedererkennen lassen.

---

[1]) Stübel fand neuerdings [Pflügers Arch. **149**, 1 (1912) und **153**, 111 (1913)], dass gereizte und ungereizte Nerven nach Alkoholfixierung Verschiedenheiten in der Markscheidenstruktur aufweisen, welche auf Änderungen in der Verteilung der Markscheidenkolloide oder auf Änderung der Fällungsbedingungen für die Kolloide durch den Alkohol hindeuten. Schon schwache elektrische Reizung von 1 Sekunde Dauer oder mechanische Reizung am proximalen Ende löst Veränderungen am distalen Ende aus, der Art, dass nach Alkoholfixierung das Neurokeratingerüst weitmaschiger aussieht, als wenn keine Reizung vorangegangen war.

[2]) Greeley, Biological Bulletin **7**, 1 (1904).

[3]) E. Mayr, Hofmeisters Beitr. **7**, 548 (1906). Siehe auch die Untersuchung von A. Schwartz (unter Bethe), Pflügers Arch. **138**, 487 (1911).

Ultramikroskopie des Nerven. Auch noch auf einem anderen Wege habe ich[1]) den Versuch gemacht, durch mikroskopische Untersuchung Anhaltspunkte für die Beteiligung der Kolloide am Erregungsvorgang beim Nerven zu erhalten. Es ist nämlich recht gut denkbar, dass der präsumptive Kolloidprozess mit einer der schönen Methoden der Untersuchung im Dunkelfeld, wie sie hauptsächlich von Siedentopf zu den Zwecken der Ultramikroskopie ausgebildet worden sind, wegen der grossen Kontraste, welche das mikroskopische Bild im Dunkelfeld auszeichnen, nachzuweisen ist, vorausgesetzt, dass man ein geeignetes Untersuchungsobjekt findet. Gerade bei der Erforschung der kolloiden Lösungen und der Kolloidzustandsänderungen hat ja das Ultramikroskop seine grössten Triumphe gefeiert; deshalb liegt es nahe, auch für dies physiologische Problem das Ultramikroskop heranzuziehen. Die grösste Schwierigkeit liegt in der Beschaffung eines brauchbaren Objekts. Es handelt sich nämlich erstens darum, einen Nerven zu finden, der dünn genug ist, um bei starker Vergrösserung beobachtet zu werden, und an dessen Oberflächen nicht so viel Licht nach allen Seiten zerstreut wird, dass an Stelle scharfer Konturen nur eine diffuse Erleuchtung des ganzen Gesichtsfeldes resultiert; zweitens muss der Nerv während der Untersuchung erregbar bleiben, und drittens muss er lang genug sein, um an einem Stück gereizt, an einem anderen unter dem Mikroskop beobachtet zu werden. Am geeignetsten fand ich bisher den Ischiadicus beim Frosch, welcher sich merkwürdig weitgehend zerzupfen und so selbst bis zu einzelnen Fasern zerlegen lässt, ohne seine Erregbarkeit ganz einzubüssen, sowie wegen der Marklosigkeit seiner Fasern und seiner relativ guten Zerzupfbarkeit den Olfaktorius vom Hecht. Bei der Untersuchung dieser Nerven mit Hilfe des Paraboloidkondensors von Siedentopf und bei gleichzeitiger elektrischer Reizung konnte jedoch keine Veränderung des ultramikroskopischen Bildes konstatiert werden. Dies kann aber vorläufig noch nicht als ein Gegenbeweis gegen die Annahme der Beteiligung von Kolloidvorgängen an der Erregung angesehen werden; der Methode haften vorläufig noch zu viele Fehlerquellen an (l. c. S. 259)[2]).

Einfluss von Chlorionen auf das Zentralnervensystem. Bevor wir die Erörterung über die Bedeutung der Neutralsalze, bzw. ihrer Ionen für die Nervenerregbarkeit abschliessen, müssen wir noch kurz auf einige

[1]) Höber, Pflügers Arch. **133**, 254 (1910). Ferner L. Auerbach, Pflügers Arch. **143**, 574 (1912).

[2]) Über andere vergebliche Versuche siehe: Wilke und Atzler, Pflügers Arch. **142**, 372 (1911) u. Stübel, ebenda **151**, 115 (1913).

merkwürdige Versuche über den Einfluss der Chlorionen auf das Zentralnervensystem eingehen; allerdings handelt es sich in diesen Versuchen nicht, wie bisher, um die Einwirkung reiner Salzlösungen.

Durch Verabreichung grösserer Dosen von Bromnatrium kann man den Gehalt des Blutes an Chlor erheblich, bis auf etwa ein Drittel seines ursprünglichen Wertes, herabsetzen. Diese mehrfach konstatierte Tatsache ist verschieden gedeutet worden. Nach den Untersuchungen von v. Wyss[1]) beruht sie auf einer relativen Indifferenz der Niere gegen die Bromionen, so dass die Niere auf eine Zufuhr von Bromsalz nicht, wie sonst beim Eindringen körperfremder Ionen, etwa J^- oder $SO_4^=$, in der Weise reagiert, dass sie die abnormerweise in den Kreislauf gelangten Ionen herausbefördert, sondern dass sie nur für die Beseitigung der eingetretenen osmotischen Gleichgewichtsstörung sorgt, was sie durch entsprechende Mehrausscheidung normaler Blutsalze, vor allem von Kochsalz, zu Wege bringt. Nach E. Frey[2]) dagegen besteht mehr in der Richtung eine Indifferenz der Niere gegen Br^-, dass sie zwischen Br^- und Cl^- nicht zu unterscheiden vermag, sondern auf jede Bromidzufuhr gerade so reagiert, wie sonst auf eine Chloridzufuhr, d. h. entsprechend der vergrösserten Halogenzufuhr auch mehr Halogen, also mehr *Br* und *Cl* ausführt (siehe auch Kap. 13). Wie dem nun auch sein mag, Tatsache ist, dass durch Bromiddarreichung eine *Cl*-Verarmung des Serums zustande kommt, während der osmotische Druck des Serums und sein Gesamthalogengehalt ungefähr ungeändert bleiben (v. Wyss, Bönniger[3]). v. Wyss hat dann weiter gezeigt, dass, sobald einmal die Entchlorung durch die Bromgaben so weit getrieben ist, dass nur noch ungefähr ein Drittel der anfänglichen *Cl*-Menge restiert, charakteristische Vergiftungssymptome auftreten, bestehend in anfänglicher Ataxie und in Zittern, denen dann Paresen, besonders der hinteren Extremitäten folgen, und darauf ausgesprochene Lähmungen, die zum Tode führen. Nach v. Wyss sollen diese Symptome nicht, wie man zunächst annehmen möchte, Folgen der Ansammlung des körperfremden *Br*, sondern Folgen des Chlorverlustes sein. Denn die vergifteten Tiere sind durch Verabreichung von Kochsalz rasch zu heilen, und dass es sich speziell um Folgen der Chlorverarmung handelt, dafür führt v. Wyss an, dass zwar Darreichung von NH_4Cl die gelähmten Tiere auch rettet, dass dagegen $NaNO_3$,

[1]) v. Wyss, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **55**, 263 (1906) u. **59**, 186 (1908).

[2]) E. Frey, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8 (1910); Deutsche mediz. Wochenschr. 1910, Nr. 33; ferner Bönniger, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **14**, 452 (1913).

[3]) Bönniger, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**, 417 (1904).

Na_2SO_4 und $MgSO_4$ wirkungslos sind[1]). Hierzu stimmt auch, dass nach J. Loeb und Wasteneys[2]) Fische, die in Bromidlösungen mit Betäubungssymptomen erkranken, durch Zusatz von Chloriden ($NaCl$, $CaCl_2$, $MgCl_2$), nicht aber durch Salze mit anderen Anionen (Na_2SO_4, $NaHCO_3$) entgiftet werden können.

Diese auffallenden Ergebnisse finden eine gewisse Bestätigung in Versuchen von Grünwald[3]). Dieser brachte es bei Kaninchen durch anhaltende Fütterung von mit destilliertem Wasser ausgelaugten Maiskörnern dahin, dass die Tiere einen fast oder ganz chlorfreien Harn ausschieden. Gab man ihnen nun Diuretin, so schieden sie jedesmal nach der Zufuhr infolge der stattfindenden sekretorischen Erregung der Nieren trotz des Chlormangels reichlich *Cl* aus, so dass ihr Blut an Chlor verarmte, und zwar kurz vor dem Tod, der unter denselben Symptomen, wie sie v. Wyss beschrieb, — Zittern, dann Paresen, dann Lähmungen — eintrat. Auch diese Tiere konnten durch Kochsalzgaben gerettet werden, an *Na*, *K* und *Ca* konnten sie nach der Zusammensetzung ihrer Nahrung nicht Not leiden, mit $MgSO_4$ liessen sich die zum Tode führenden Erscheinungen nicht aufhalten; also muss man wohl auch aus diesen Versuchen den Schluss ziehen, dass der Mangel an *Cl* die abnormen Zustände des Zentralnervensystems bedingt. Ob es sich auch hierbei um Veränderungen der Kolloide handelt, darüber kann natürlich nichts gesagt werden.

Einige Wirkungen seltener Erden auf Pflanzenzellen. Die Ionen der seltenen Erden vereinigen zwei Eigenschaften, die sie vielleicht besonders geeignet machen, den physiologischen Zusammenhang zwischen Salzen und Kolloiden zu demonstrieren, nämlich die Häufung der an ihnen haftenden elektrischen Ladungen einerseits, die relative Reversibilität ihrer Wirkungen andererseits, welche neben anderem ihre Verwandtschaft mit den Erden, im Gegensatz zu der Mehrzahl der Schwermetallionen bedingt. Bisher sind die Erfahrungen über die physiologischen Wirkungen der seltenen Erden aber noch recht spärliche. Erwähnt wurde bisher der parallele Einfluss von Lanthanionen auf Kataphorese und Hämolyse (S. 483), sowie der Einfluss von *La*, *Ce*, *Pr*, *Ne* und *Y* auf die Muskelerregbarkeit (S. 484); beide liessen sich als kolloidchemische

---

[1]) Bernoulli fand vor kurzem (Arch. f. experim. Path. **73**, 353 (1913)), dass bei bromidvergifteten Tieren die Intoxikationssymptome wenigstens zeitweilig auch durch Sulfat- und Nitratdarreichung vermindert werden können, dass allerdings dauernde Heilung nur durch Chloridgaben zu erzielen sei.

[2]) J. Loeb und Wasteneys, Biochem. Zeitschr. **39**, 185 (1911).

[3]) Grünwald, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 360 (1909).

Vorgänge deuten (siehe auch S. 327). An Pflanzenzellen wurde zuerst von Fluri[1]) festgestellt, dass durch kleine Mengen von Aluminium-, Yttrium- und Lanthansalzen die Plasmolysierbarkeit, z. B. von Spirogyrafäden, durch hypertonische Zucker- oder Salzlösungen aufgehoben werden kann, dass aber nach Auswaschen der Erden die Plasmolysierfähigkeit zurückkehrt. Nach den Untersuchungen von Szücs[2]) über die Wirkung von Aluminiumchlorid beruht dies auf einer Erstarrung des ganzen Protoplasten, der von dem Aluminiumsalz durchsetzt wird. Diese Erstarrung äussert sich, ausser in der mangelnden Plasmolysierbarkeit, sehr auffällig darin, dass der Zellinhalt, namentlich die Chloroplasten in der Zentrifuge nicht mehr aus ihrer Lage geschleudert werden. Es lassen sich nun verschiedene Momente dafür anführen, dass diese Erstarrung als Kolloidphänomen aufzufassen ist: Erstens wird bei nicht zu geringen Aluminiumdosen das anfänglich starre Protoplasma nach einiger Zeit wieder flüssig, während bei kleinen Dosen auch nach langer Zeit die Starre sich nicht löst, bei grossen Dosen die Erstarrung kaum zustande kommt. Dies erinnert an die Peptisation von Gelen im Überschuss des Fällungsmittels, die für die Wirkung von Schwermetallionen auf Kolloide bekannt, für Lanthanionen von Kozawa[3]) neuerdings gezeigt wurde. Auch die Entstarrung des Protoplasmas ist nach Szücs ein reversibler Vorgang; denn wäscht man das Aluminiumsalz aus, so folgt dem flüssigen Zustand erst die Starre, und dann kommt weiterhin abermals Verflüssigung zustande. Zweitens spricht für die Auffassung als Kolloidvorgang, dass gewisse Nichtleiter die Erstarrung des Protoplasmas ähnlich hemmen, wie sie nach Pauli und Rona (siehe S. 318) die Elektrolytflockung in Gelatine hemmen. So lässt sich durch Harnstoff, auch durch Glyzerin, vielleicht auch durch Rohrzucker die Aluminiumwirkung aufheben, und damit hängt wohl auch zusammen, dass die Aluminiumstarre bei manchen besonders stark zuckerhaltigen Pflanzenzellen nicht vorkommt.

Wenn übrigens aus den Versuchen von Szücs zu entnehmen ist, dass die von ihm benutzten verschiedenen Sorten von Pflanzenzellen für Aluminiumchlorid permeabel sind, so braucht das für tierische Zellen nicht ebenso zu sein, sondern die Wirkung der Ionen der seltenen Erden kann sich hier zunächst auf die Plasmahaut beschränken.

Mit der geschilderten Aluminiumwirkung steht ein weiterer von

---

[1]) Fluri, Flora **99**, 81 (1908).

[2]) Szücs, Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **52**, 269 (1913).

[3]) Kozawa, Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

Szücs[1]) untersuchter Einfluss auf Pflanzenzellen in Zusammenhang. In Gegenwart von *Al* wird nämlich die Aufnahme anderer Stoffe verzögert. So treten in Chininlösung die Gerbsäureniederschläge im Innern von Spirogyren in geringerem Masse oder gar nicht auf; so lässt sich weniger Kupfersulfat mit Hilfe von Schwefelwasserstoff im Innern der Zellen nachweisen, wenn sie gleichzeitig der Wirkung von *Al* exponiert sind; so wird die Anfärbung mit Methylviolett durch *Al* abgeschwächt. Und der verringerten Aufnahme entspricht es, dass auch die Giftwirkung der Stoffe, die koagulierende Wirkung des Chinins und die die geotropische Reaktion vernichtende Wirkung des Kupfersalzes, infolge des Aluminiumzusatzes eine Abschwächung erfahren kann. All das ist wahrscheinlich so zu deuten, dass die kolloide Plasmamembran durch die kleinen *Al*-Mengen, die zur Verwendung kamen, gedichtet wird; jedenfalls waren die in diesen Versuchen zugeführten *Al*-Mengen zu geringfügig, um den ganzen Protoplasten zu erstarren und dadurch schwerer durchlässig zu machen. Diese Versuche ergänzen also früher erörterte Experimente, welche künstliche Permeabilitätsänderungen zum Ziel hatten (siehe S. 443).

Szücs verglich auch die verzögernde Wirkung der Aluminiumionen mit der Wirkung anderer Ionen und kam zu einem ähnlichen Ergebnis, wie schon vor ihm v. Eisler und v. Portheim[2]); er verglich nämlich K^+, Ca^{++} und Al^{+++} und fand, dass der Durchtritt der ausserdem zugesetzten Stoffe am stärksten von *Al*, weniger von *Ca* und am wenigsten von *K* gehemmt wurde. Bis zum Eintritt einer bestimmten Färbungsintensität nach Zusatz von Methylviolett zusammen mit den Salzen in verschiedener Konzentration verstrichen z. B. folgende Zeiten:

KNO_3		$Ca(NO_3)_2$		$Al(NO_3)_3$	
0 norm.	2′ 0″	0 norm.	0′ 50″	0 norm.	0′ 50″
0·001 „	3′ 0″	0·001 „	2′ 15″	0·0005 „	8′ 0″
0·01 „	5′ 0″	0·01 „	6′ 30″	0·0025 „	12′ 30″
0·08 „	8′ 15″	0·04 „	8′ 30″	0·01 „	19′ 0″
		0·09 „	9′ 0″		

Auch diese Tatsachen erinnern wieder an bestimmte Erfahrungen aus der Kolloidchemie. Wie dort, so kehrt sich auch hier die Wertigkeitsregel hervor (siehe S. 283), und zwar sind es positive Ionen, die nach Massgabe ihrer Wertigkeit auf negativ geladene Protoplasten wirken. Für Kolloidvorgänge ist auch charakteristisch, dass hier wie dort die

[1]) Szücs, Sitzungsber. Wiener Akad. 119 I, Juli 1910; Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. 52, 85 (1912).

[2]) v. Eisler u. v. Portheim, Biochem. Zeitschr. 21, 59 (1909).

ersten kleinen Elektrolytzusätze, den Regeln der Adsorption gemäss, besonders wirksam sind.

Vergleichbar mit diesen Angaben von Szücs sind noch folgende: Während, wie wir sahen, die isotonischen Lösungen der reinen Alkalisalze eine parthenogenetische Entwicklung von Seeigeleiern auszulösen vermögen, sind Lösungen von $MgCl_2$, $CaCl_2$ und $SrCl_2$ nach Lillie[1]) dazu nicht befähigt. Im Sinn der Lillieschen Anschauungen können wir also sagen, dass sie jedenfalls keine Auflockerung der Eioberfläche hervorrufen. Eine $MgCl_2$-Lösung erzeugt bei Arenicolalarven auch keinen Pigmentaustritt, wie die Alkalichloridlösungen; dass sie aber nicht nur nicht permeabilitätsteigernd wirkt, sondern die Permeabilität sogar herabsetzt, dafür führt Lillie[2]) an, dass Methylenblau entschieden langsamer in die Larven eindringt, also ein Analogon zu den Versuchen von Szücs.

Immerhin ist die *Mg*-Wirkung, wie wir sehen werden (S. 546), etwas Komplizierteres, auch nicht mit der Wirkung der anderen Erdalkalien, *Ca*, *Sr* und *Ba* direkt zu vergleichen. Das geht schon allein daraus hervor, dass in Lösungen von $CaCl_2$, besonders aber von $SrCl_2$ und $BaCl_2$ das Pigment der Arenicolalarven austritt und ihre Muskeln sich gleichzeitig kontrahieren. Dies spricht zusammen mit anderen Erfahrungen (siehe später S. 537 ff.), nach denen *Ca*, *Sr* und *Ba* keineswegs permeabilitätsteigernd wirken, für die vorher (S. 494) genannte Auffassung der Lillieschen Versuche.

Einfluss einiger organischer Anionen. Zum Schluss soll noch die Wirkung einiger organischer Neutralsalze besprochen werden. Von solchen kommen, wenn man es mit reinen Salz- oder richtiger Ionenwirkungen zu tun haben will, in erster Linie die Salze starker Basen mit starken Säuren in Betracht; denn sie sind auf alle Fälle in der Tendenz zur Dissoziation mit den anorganischen Neutralsalzen zu vergleichen. Aber erfahrungsgemäss sind auch die Salze mässig starker Säuren mit starken Basen und die mässig starker Basen mit starken Säuren weitgehend dissoziiert, die Lösungen also neutral, nicht durch Hydrolyse alkalisch oder sauer (S. 113 und 128).

Von organischen Ionen sind bisher allein die Anionen organischer Säuren so weit in physiologischen Experimenten verwendet worden, dass gefragt werden kann, ob die Kolloidhypothese, welche durch sämtliche in diesem Kapitel behandelten Erscheinungen hindurch als Wegweiser diente, sich auch hier bewährt. Bis zu einem gewissen Grade ist diese Frage hier sogar schon beantwortet, insofern als Angaben über die Wirkung von Tartrat, Acetat, Rhodanid einerseits auf Kolloidsysteme, andererseits auf physiologische Objekte bereits öfter gemacht wurden. Ausserdem habe ich[3]) noch einige Untersuchungen über

[1]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. **26**, 126 (1910).

[2]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. **24**, 25 (1909).

[3]) Höber, Pflügers Arch. **133**, 311 (1910); auch Höber u. Waldenberg, ebenda **126**, 331 (1909).

verschiedene Neutralsalzwirkungen von fettsauren Salzen ausgeführt, deren Ergebnisse in der folgenden Zusammenstellung wiedergegeben sind:

Erzeugung von Ruhestrom durch *Na*- und *Li*-Salze:
$Cl <$ Valerian., Butyr., Propion., Acet., Form. $< SO_4$, Tartr.
Verminderung der Erregbarkeit vom Muskel durch *Na*- und *Li*-Salze:
$Cl <$ Valerian., Butyr., Propion., Acet., Form. $< SO_4 <$ Tartr.
Begünstigung der Hämolyse:
$J >$ Form. Acet. $> Cl > SO_4$.
Begünstigung der Hitzekoagulation von Eiweiss:
$Cl <$ Acet. $<$ Butyr. $<$ Propion. $<$ Form. $SO_4 <$ Tartr.
Fällung von Lecithin:
$Cl <$ Acet. $<$ Propion., Form. $< SO_4$.

Bei der Beeinflussung der elektrischen Eigenschaften und der Erregbarkeit des Muskels handelt es sich um annähernd reversible Wirkungen.

Man sieht, dass die verschiedenen für physikochemische und für physiologische Vorgänge gültigen Reihen im grossen ganzen miteinander übereinstimmen; die Fettsäureanionen wirken alle nur wenig verschieden und ordnen sich meist zwischen Chlorid- und Sulfation ein. Man kann also wohl auch hier von einer Beeinflussung der in den organischen Gebilden vorhandenen Kolloide durch Salze reden.

Elftes Kapitel.

Die physiologischen Wirkungen von Elektrolytkombinationen.

Jede reine Salzlösung schädigt die Zellen. Die Ringersche Lösung. Bei dem Studium der Bedeutung der Elektrolyte für die Lebensvorgänge sind wir in einer Hinsicht bisher gänzlich unphysiologisch verfahren; so gut wie nie steht ein Organismus oder eine Zelle unter dem Einfluss eines einzelnen gelösten Salzes, sondern fast immer wirken mehrere Elektrolyte gleichzeitig, und die grosse Regelmässigkeit, mit der ein Organismus mittels seiner resorbierenden und sezernierenden Organe aus den Salzen der Nahrung dem Medium seiner Zellen eine ganz bestimmte Salzzusammensetzung verschafft, lässt darauf schliessen, dass der Art der Kombination bestimmte Gesetze zugrunde liegen. Und in der Tat stellt keine einzige der reinen Salzlösungen, deren Wirkungen im vorigen Kapitel besprochen wurden, ein anorganisches Idealmedium für den Lebensvorgang dar. Wir sahen ja auch, dass z. B. die befruchteten Seeigeleier nach kurzem Aufenthalt in den reinen Salzlösungen, auch in einer

reinen Kochsalzlösung, zugrunde gehen, und dass sich die Cilien der Meerestiere darin verflüssigen. Namentlich für das paradigmatische physiologische Objekt, den Froschmuskel, ist seit dreissig Jahren bekannt, dass es selbst von der „physiologischen" isotonischen Kochsalzlösung von 0·65—0·7% rascher zugrunde gerichtet wird, als von gewissen anderen Salzlösungen. Sidney Ringer[1]) entdeckte, dass die Muskeln in der reinen Kochsalzlösung gewöhnlich bald in Zuckungen verfallen, und dass dieser abnorme Zustand durch kleine Mengen der ja auch im Blut enthaltenen Kalium- oder Kalziumsalze oder noch besser durch den Zusatz beider in Mengen, wie sie ungefähr im Blut vorkommen, aufgehoben und gleichzeitig damit die Lebensdauer sehr vergrössert werden kann. Locke[2]), welcher die Angaben Ringers genauer nachprüfte und bestätigte, fand zudem, dass die indirekte Erregbarkeit des Muskels vom Nerven aus durch die reine physiologische Kochsalzlösung sogar geradezu aufgehoben wird, und dass erst der Zusatz einer kleinen Menge von Kalziumsalz ihre Konservierung möglich macht[3]). So ist heute die alte physiologische Kochsalzlösung von der das normale Medium weit besser vertretenden sogenannten Ringerschen oder Ringer-Lockeschen Lösung verdrängt, welche, je nachdem man es mit Frosch- oder Säugetierorganen zu tun hat, im Liter ungefähr enthält:

6·5—9·5 g *NaCl*
0·2 „ *KCl*
0·2 „ $CaCl_2$
dazu eventuell: 0·1 „ $NaHCO_3$.

Mit diesen Untersuchungen ist nun ein überaus natürlicher Anschluss der Erfahrungen der Tierphysiologen an diejenigen der Pflanzenphysiologen gewonnen, welche als „Nährlösungen" seit langem die Lösungen bestimmter Salzgemische kennen, in denen eine optimale Entwicklung der Pflanzen zu erzielen ist. Freilich spielen die Ionen in diesen Lösungen in mancher Hinsicht eine durchaus andere Rolle, als die Ionen der Ringerschen Lösung; denn die SO_4-, HPO_4-, HCO_3-, NO_3-, NH_4-, *Mg*- und *Fe*-Ionen werden zum Aufbau der organischen Körpersubstanz der Pflanzen verarbeitet und sind Nahrungssubstanzen im gebräuchlichen Sinn des Wortes. Aber die weiteren Komponenten der Nähr-

[1]) S. Ringer, Journ. of physiol. **4**, **7**, 18 (1883, 1886, 1895). Siehe auch Mines, Journ. of physiol. **37**, 408 (1909).

[2]) Locke, Zentralbl. f. Physiol. 8, 166 (1894); ferner Cushing, Americ. Journ. of physiol. **6**, 77 (1901); Overton, Pflügers Arch. **105**, 176 (1904).

[3]) Über den umgekehrten Vorgang, Aufhebung durch $CaCl_2$ und Restitution durch *NaCl* siehe: Joseph u. Meltzer, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 350 (1909); Americ. Journ. of physiol. **29**, 1 (1911).

lösungen, die *K*- und *Ca*-, oft auch die *Na*- und *Mg*-Ionen, nehmen ganz denselben Rang ein, wie die Kationen in Ringers Lösung, und hier wie dort ist das Problem ihres Wertes für den Zellhaushalt das gleiche.

Die Notwendigkeit bestimmter Ionenkombinationen für Tiere und Pflanzen. Auch die Erforschung dieses Problems ist mit der gleichen Methode zunächst von den Pflanzen-, dann von den Tierphysiologen versucht worden. Diese Methode besteht erstens im Studium der Effekte, welche der Ausschluss des einen oder anderen der bekannten Bestandteile des anorganischen Nährmediums auf das Fortkommen des Organismus ausübt, und zweitens in der Prüfung der Frage, ob das eine oder andere Ion durch ein drittes, eventuell körperfremdes, chemisch ähnliches Ion vertreten werden kann. So kam die ziemlich scharfe Definierung der Zusammensetzung der Nährmedien für Bakterien, für Sprosspilze, für die höheren Pilze und andere Pflanzen durch die Untersuchungen von Naegeli, Molisch, Pasteur, Raulin, O. Loew, Winogradsky u. a. zustande[1]); so stellte Curt Herbst[2]) durch mehrere ausgezeichnete Untersuchungen fest, dass für die Entwicklung der befruchteten Eier von Seeigeln zu Larven und für ihre Lebenserhaltung durchaus unentbehrlich sind: *Na*, *K*, *Ca*, *Mg*, *Cl*, SO_4, HCO_3 und ein geringfügiger Überschuss an *OH*-Ionen über die *H*-Ionen, dass höchstens *K* durch *Rb* oder *Cs* einigermassen, *Cl* nur wenig zureichend durch *Br* vertreten werden kann, und dass für jeden einzelnen Bestandteil im Verhältnis zu den übrigen Konzentrationsoptima existieren.

Beim Überblicken dieser Reihe notwendiger Stoffe, welche übrigens natürlich nichts weiter ist, als die Zahl der Komponenten des normalen Meerwassers, welches nach van't Hoff[3]) und anderen[4]) neben wechselnden Mengen Kohlensäure auf 100 Moleküle *NaCl* etwa 2·2 *KCl*, 7·8 $MgCl_2$, 3·8 $MgSO_4$ und 2·3 $CaCl_2$ enthält, fällt wohl sofort die Ähnlichkeit mit den Komponenten der Ringer-Lockeschen Lösung auf, unter denen nur das *Mg* und das SO_4 des Meerwassers fehlt. Aber noch mehr: rechnet man die Salze der Ringer-Lockeschen Lösung auf molekulare Verhältnisse um, so findet man:

für die Lösung mit 0·65% *NaCl*
auf 100 Moleküle *NaCl* 2·4 *KCl*, 1·6 $CaCl_2$

[1]) Siehe darüber: Czapek, Biochemie der Pflanzen, Bd. II.

[2]) C. Herbst, Arch. f. Entwicklungsmechanik **5**, 650 (1897); **7**, 486 (1898), **11**, 617 (1901) u. **17**, 306 (1904). Ähnliche Untersuchungen siehe: J. Loeb, Pflügers Arch. **97**, 394 (1903) u. **101**, 340 (1904).

[3]) van't Hoff, Bildung der ozeanischen Salzablagerungen. Braunschweig 1905, Heft 1.

[4]) Siehe dazu Bethe, Pflügers Arch. **124**, 541 (1908).

für die Lösung mit 0·95% $NaCl$
auf 100 Moleküle $NaCl$ 1·7 KCl, 1·1 $CaCl_2$,

das heisst: das Verhältnis der einzelnen Ionenkonzentrationen ist in der Ringer-Lockeschen Lösung ganz ähnlich dem Verhältnis der entsprechenden Ionen im Meerwasser. Man kann also geradezu sagen, dass die Organe der Wirbeltiere am besten von einer Art Meerwasser konserviert werden, oder vielmehr, da die Zusammensetzung der Ringer-Lockeschen Lösung ja auch nur in der möglichsten Anpassung an die normalen Mischungen in den Säften ihre Ursache hat, dass die Organe der Wirbeltiere während des Lebens stets von einer Art Meerwasser bespült sind. Deshalb ist auch öfter vorgeschlagen worden, die in den Experimenten verwendeten Salzlösungen dem Meerwasser, bzw. den Säften noch ähnlicher zu machen; eine an Herz- und Darmpräparaten nun schon vielfach erprobte Lösung ist von Thyrode angegeben, sie enthält im Liter:

8 g $NaCl$
0·2 „ KCl
0·2 „ $CaCl_2$
0·2 „ $MgCl_2$
0·1 „ NaH_2PO_4
0·05 „ $NaHCO_3$[1]).

Wir haben hiernach allen Grund, anzunehmen, dass irgendein zunächst unbekannter Zustand oder Vorgang, welcher mit dem Leben des Protoplasmas der höheren Tiere und der niederen Meerestiere aufs engste verknüpft ist, an das Zusammenwirken einer ganz bestimmten Kombination von Salzen gebunden ist.

Aber auch die Zellen der Süsswassertiere scheinen dem gleichen Gesetz der bestimmten physiologischen Ionenmischung unterworfen. Wolfgang Ostwald[2]) zeigte nämlich, dass der im Süsswasser lebende Gammarus pulex de Geer gegen die Gesamtheit der Salze des Meerwassers wenig empfindlich ist — in einer Mischung von $^4/_5$ Meerwasser und $^1/_5$ destilliertem Wasser lebt er noch gerade so lange wie in seinem gewöhnlichen Medium, und selbst reines Meerwasser verträgt er 3 bis 4 Tage lang —, dass aber jede Ausschaltung eines der Meerwasserkomponenten die Lebensdauer verkürzt. So steigt die Giftigkeit der folgenden fünf Lösungen, wenn sie die einzelnen Salze in den normalen Relationen enthalten, von der ersten bis zur fünften an:

1. $NaCl + KCl + CaCl_2 + MgSO_4 + MgCl_2$
2. $NaCl + KCl + CaCl_2 + MgSO_4$

[1]) Für viele Zwecke ist ein weiterer Zusatz von 1 g Traubenzucker von Vorteil.
[2]) Wo. Ostwald, Pflügers Arch. 106, 568 (1905).

3. $NaCl + KCl + CaCl_2$
4. $NaCl + KCl$
5. $NaCl$

Dabei können die absoluten Quanten, wie gesagt, in weiten Grenzen variieren. Entsprechendes gilt für Süsswasser- und Landpflanzen. Namentlich nach den Untersuchungen von Osterhout[1]) vertragen Algen, Equisetaceen, Lebermoose, Gramineen u. a. reine Salzlösungen sehr schlecht, dagegen gewisse Gemische in bestimmten Proportionen sehr gut. Das geht am klarsten aus den Fig. 54 und 55 hervor, welche die Resultate von Kulturen einer Alge und einer Graminee in verschiedenen Lösungen wiedergeben. Zu ähnlichen Ergebnissen kam bei Spirogyren Benecke[2]). Es kommt also offenbar auch

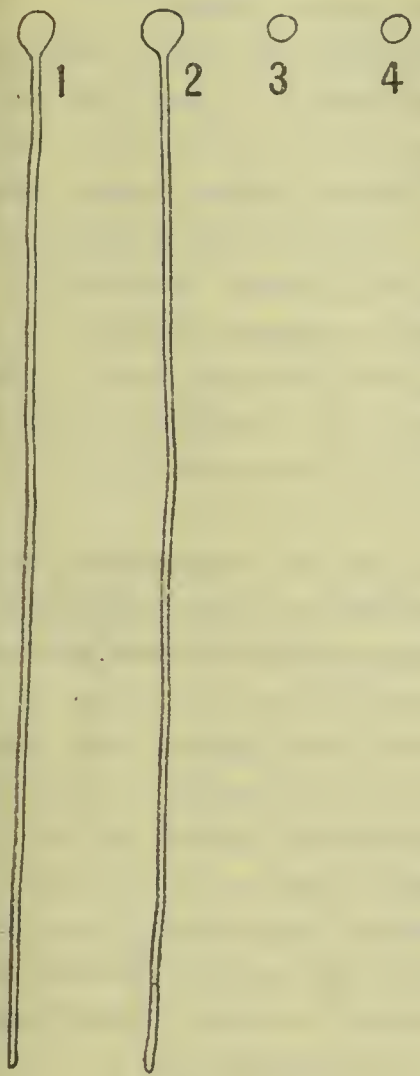


Fig. 54.
25tägiges Wachstum bei Zoosporen von Vaucheria.
1. in destill. Wasser,
2. in 0·01-mol. $NaCl + 0·0001$-mol. $CaCl_2$,
3. in 0·01-mol. $CaCl$,
4. in 0·01-mol. $CaCl_2$.

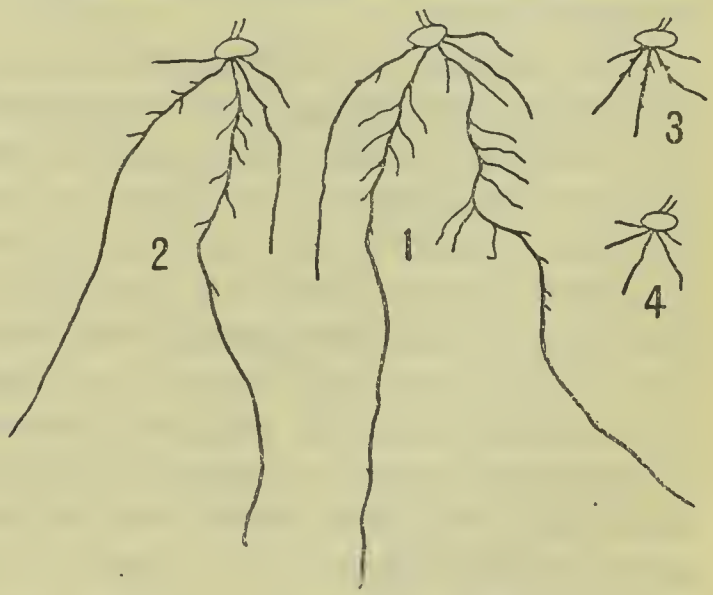


Fig. 55.
Wurzelwachstum beim Weizen.
1. in 0·12-mol. $NaCl + 0·0026$-mol. $KCl + 0·0012$-mol. $CaCl_2$,
2. in 0·12-mol. $NaCl + 0·0012$-mol. $CaCl_2$,
3. in 0·12-mol. $CaCl_2$,
4. in 0·12-mol. $NaCl$.

[1]) Osterhout, Journ. of biol. chem. **1**, 363 (1905); Botan. Gazette **42**, 127 (1906); **44**, 259 (1907); **45**, 45 (1908); **54**, 532 (1912); Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **40**, 121 (1908).

[2]) Benecke, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **25**, 322 (1907).

den Protoplasten der Süsswasserorganismen irgendein Zustand oder Vorgang zu, welcher durch das eine bestimmte physiologische Ionengemisch ungefähr ebenso gut konserviert werden kann, wie durch reines Wasser, resp. Süsswasser, und wir haben nun die wichtige Frage zu beantworten, um was für einen Vorgang oder Zustand es sich da handelt.

Durch die Erörterungen im vorigen Kapitel über die Wirkungen der reinen Salzlösungen ist natürlich von vornherein ein Weg gewiesen, welcher uns auch hier auf die Beziehungen der Kolloide zu den Salzen hinführt. Dort sahen wir, dass die Schädigungen, welche von reinen isotonischen Salzlösungen ausgeübt werden, auf Veränderungen der Kolloide der Plasmahaut bezogen werden können; es wäre demnach hier zu diskutieren, ob in entsprechend zusammengestellten Salzgemischen diese Veränderungen nicht zustande kommen, und ob des ferneren hier Salzmischungen, die irgendwie für bestimmte Kolloidzustandsänderungen besonders charakteristisch sind, zugleich funktionelle Bedeutung haben.

Der Einfluss von Elektrolytgemischen auf die Entwicklung der befruchteten Funduluseier. Loeb experimentierte mit den befruchteten Eiern und den sich daraus ergebenden Embryonen eines kleinen Meeresteleostiers, des Fundulus heteroclitus, welcher sich durch eine Besonderheit ganz vortrefflich für die Versuche über den Einfluss der Salze des Milieus eignet. Meist muss man nämlich bei künstlichen Abänderungen in der Zusammensetzung des Meerwassers darauf achtgeben, dass der osmotische Druck nicht allzu stark verändert wird; entfernt man z. B. alles Kochsalz aus dem Meerwasser, um dessen Rolle im Lebensprozess kennen zu lernen, so wird für die meisten Meerestiere das Wasser schon allein durch seine Hypotonie zu einem schädlichen Agens, und man vermag nicht zu sagen, ob an der Schädigung der Kochsalzmangel mit beteiligt ist. Es hilft auch nicht, wenn man das bestehende Druckdefizit durch Zusatz eines Nichtleiters, wie etwa Rohrzucker, auszugleichen sucht. Denn in vielen Fällen wird durch den Ersatz der Elektrolyte durch Rohrzucker nicht bloss, wie beim Froschmuskel, eine Funktion temporär ausgeschaltet, sondern es wird der Tod herbeigeführt. So fand Loeb[1]), dass, wenn man Meerwasser mit einer isotonischen Rohrzuckerlösung anstatt mit destilliertem Wasser verdünnt, die isotonische Mischung für Crustaceen noch etwas schädlicher ist, als die hypotonische. Bethe[2]) fand, dass der Schlag von Medusen schon ver-

[1]) J. Loeb, Pflügers Arch. **97**, 394 (1903). Siehe auch Wo. Ostwald, ebenda **106**, 568 (1905).

[2]) Bethe, Pflügers Arch. **124**, 541 (1908).

langsamt wurde, wenn man nur 1 Teil isotonischer Rohrzuckerlösung zu 19 Teilen Meerwasser hinzufügte, und dass eine Mischung im Verhältnis 1 : 9 bei längerem Aufenthalt darin schon dauernde Schädigungen erzeugt. V. E. Henderson[1]) sah, dass die lebhaften Zuckungen, welche man bei Muskeln durch kleine Mengen Guanidin, Tartrat oder Oxalat erzeugen kann, durch geringfügige Zusätze von Traubenzucker, Mannit oder Rohrzucker geschwächt oder gehemmt werden. Endlich sei auf die Angabe von E. Küster zurückverwiesen (S. 66), dass längeres Verweilen von Pflanzenzellen in Rohrzuckerlösungen die Oberfläche der Protoplasten verändert[2]).

Fundulus heteroclitus, besonders junge Tiere und die Entwicklungsstadien sind nun gegen alle osmotischen Einflüsse gefeit; die befruchteten Eier entwickeln sich genau so gut in reinem Wasser, wie in reinem Meerwasser, wie auch in einer Mischung von beiden[3]).

Versetzt man nun die befruchteten Funduluseier aus dem Meerwasser in eine reine Kochsalzlösung von dem osmotischen Druck des Meerwassers, d. h. in eine ungefähr $^5/_8$-molare ($^5/_8$ m) Kochsalzlösung, so sterben die Eier ab, kein einziges entwickelt sich zum Embryo. Loeb[4]) machte aber die frappierende Entdeckung, dass die reine Kochsalzlösung zu einem mehr oder weniger brauchbaren Entwicklungsmedium gemacht werden kann, wenn man ihr kleine Mengen von einem fast beliebigen Salz mit mehrwertigem Kation zusetzt; nicht etwa bloss von einem Salz des Kalziums oder Magnesiums oder auch überhaupt eines Erdalkalis, sondern auch von Salzen der Schwermetalle, und zwar existiert für jedes Salz eine optimale Konzentration. Die folgende Tabelle gibt dafür ein Beispiel:

Zusammensetzung des Mediums	Prozente der sich zum Embryo entwickelnden Eier
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$	0
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{64}$ m $CoCl_2$	6
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm $^1/_{64}$ m $CoCl_2$	2
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 4 ccm $^1/_{64}$ m $CoCl_2$	2
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{64}$ m $CoCl_2$	50
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm $^1/_8$ m $CoCl_2$	88
100 ccm $^5/_7$ m $NaCl$ + 5 ccm $^1/_8$ m $CoCl_2$	62

Statt des Kobalts, wie in diesem Beispiel, kann man nun von zweiwertigen Kationen auch *Mg*, *Ca*, *Sr*, *Ba*, *Ni*, *Mn*, *Zn*, *Pb*, UO_2 ver-

[1]) V. E. Henderson, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 519 (1910).
[2]) Siehe hierzu auch J. Loeb, Journ. of biol. chem. **11**, 415 (1912).
[3]) Loeb, Arch. f. Entwicklungsmech. **31**, 654 (1911).
[4]) Loeb, Amer. Journ. of physiol. **6**, 411 (1902); Pflügers Arch. **88**, 68 (1901).

wenden, freilich sind die Salze lange nicht gleichwertig in der Fähigkeit, die Schädigung der reinen Kochsalzlösung zu paralysieren; immerhin ist es erstaunlich, dass Salze, wie etwa die Blei- und Zinksalze, welche sonst als typische Protoplasmagifte gelten, überhaupt zur Aufbesserung der Lebensbedingungen nennenswert in Frage kommen. Die folgende Tabelle gibt die Resultate an, die im günstigsten Fall erzielt werden können[1]):

Zusammensetzung des Mediums	Prozente der sich zum Embryo entwickelnden Eier
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$	0
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm 1 m $BaCl_2$	90
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm $^5/_{16}$ m $SrCl_2$	90
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 1·5 ccm $^5/_4$ m $Ca(NO_2)_2$	80
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm 1 m $MgCl_2$	75
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm $^1/_8$ m $CoCl_2$	88
100 ccm $^{11}/_{16}$ m $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{128}$ m $ZnSO_4$	75
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{16}$ m $MnCl_2$	55
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 4 ccm $^1/_8$ m $NiCl_2$	5
100 ccm $^4/_8$ m $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{64}$ m $Pb(CH_3COO)_2$	17
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{160}$ m $UO_2(NO_3)_2$	3

Unmöglich ist es, die Kochsalzlösung durch Kupfer- und Quecksilbersalze zu entgiften.

Auch die drei- und vierwertigen Kationen Al^{+++}, Cr^{+++} und Th^{++++} vermögen die $NaCl$-Schädigung bis zu einem gewissen Grade zu balancieren, vorausgesetzt, dass man sie in Spuren zusetzt; denn oberhalb eines sehr niedrigen Konzentrationsmaximums werden als Koagulationssymptome Trübungen in den Eiern sichtbar, und die Entwicklung wird beeinträchtigt. So bringen 2 ccm einer $^1/_{192}$ m Lösung von $AlCl_3$ in 100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$-Lösung noch 39% der Funduluseier zur Entwicklung, 4 ccm nur noch 25%. Also nur Spuren sind wirksam; aber es ist auch darauf besonders zu achten, dass schon Spuren wirken. Denn die Schwächung der $NaCl$-Wirkung wird bereits bei Konzentrationen sichtlich, welche deutlich unterhalb der Konzentrationsoptima der zweiwertigen Kationen liegen. 25% der Eier entwickeln sich schon in einer Lösung von 100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{192}$ m $AlCl_3$, während von $ZnSO_4$ für den nämlichen Effekt 2 ccm einer $^1/_{128}$ m Lösung, von $BaCl_2$ 2 ccm einer $^1/_{32}$ m Lösung notwendig sind. Mit den dreiwertigen Ferriionen gelingt die Entgiftung des Kochsalzes nicht.

Ebensowenig gelingt es im allgemeinen, durch irgendwelche Salze mit einwertigen Kationen die deletäre Wirkung des Kochsalzes aufzuheben[2]).

[1]) Siehe dazu: Loeb u. Gies, Pflügers Arch. **93**, 246 (1902).

[2]) Eine schwache gegenseitige Begünstigung von Na und K findet sich in den S. 524 zitierten Versuchen von Wo. Ostwald. Siehe auch Osterhout, Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **40**, 124 (1908).

Dass die Salze mit mehrwertigem Kation in denjenigen Konzentrationen, in denen sie mit *NaCl* zusammen die Entwicklungsoptima bedingen, für sich allein in Wasser gelöst die Entwicklung total hemmen, bedarf wohl kaum der Erwähnung. —

Deutung der Fundulusversuche als Kolloidphänomen. Bevor ich nun weitere Beobachtungen bespreche, sollen die bisher erwähnten an andere bekannte Tatsachengebiete angeschlossen werden. Durch die merkwürdige Erscheinung, dass die entgiftenden Fähigkeiten den meisten Salzen mit mehrwertigen Kationen zukommen, wurde Loeb an die auffallenden Befunde von Schulze und Hardy erinnert, nach denen als Fällungsmittel für gewisse Kolloide an erster Stelle die dreiwertigen, an zweiter die zweiwertigen Kationen fungieren, während in weitem Abstand als dritte ihnen die einwertigen Kationen folgen (S. 282, auch 328). Das offenbare Vorherrschen der physikalischen Faktoren, Sinn und Grösse der elektrischen Ladung, vor der chemischen Charakterisierung auch im physiologischen Vorgang liess die Vermutung aufkommen, dass die Entwicklung der Fischeier unter dem Einfluss der mehrwertigen Kationen mit dem Lösungszustand ihrer Kolloide etwas zu tun haben könnte. Mit dieser Idee inaugurierte Loeb die Erforschung der Beziehungen, welche zwischen den Zellen als Kolloidsystemen und den auf sie wirkenden Salzen obwalten, und gab damit die Anregung zu einer ganz neuen theoretischen Grundlegung der Physiologie der Salze. Es hat sich freilich bei näherem Zusehen herausgestellt, dass, wenn auch kaum daran gezweifelt werden kann, dass den Loebschen Beobachtungen Kolloidvorgänge zugrunde liegen, die Erklärung doch vorläufig auf einige Schwierigkeiten stösst. Vor allem sind die Loebschen Experimente durch den einen prinzipiellen Umstand gar nicht direkt mit den Schulze-Hardyschen Beobachtungen vergleichbar, dass bei diesen der Einfluss reiner Salzlösungen auf Kolloide, bei Loebs Experimenten der Einfluss von Salzgemischen studiert wird; eine systematische Untersuchung über die Abhängigkeit des Kolloidzustandes von Salzkombinationen fehlt aber heute noch. Zum direkten Vergleich bleiben nur die wenigen Beobachtungen von Pauli am Eiweiss (S. 329) und die von mir und Gordon[1]) herangezogenen alten Beobachtungen von Linder und Picton am Arsensulfid (S. 302); diese freilich verdienen reichliche Beachtung, da sie den am Fundulus zur Geltung kommenden Antagonismus zwischen Alkali- und Erdalkalisalz aufs deutlichste widerspiegeln. Dass übrigens die physiologisch

[1]) Höber u. Gordon, Hofmeisters Beitr. 5, 432 (1904).

wirksamen recht kleinen Konzentrationen von Salzen mit mehrwertigen Kationen auch kolloidchemisch wirksam sein können, geht mit genügender Deutlichkeit aus den Untersuchungen von Porges und Neubauer[1]) am Cholesterin und Lecithin hervor.

Eine gewisse Erschwerung für die Deutung der Loebschen Befunde liegt vielleich auch in der Tatsache, dass die zweiwertigen Kationen keineswegs so, wie es die ursprüngliche Regel von Schulze ausdrückt, alle einander gleichwertig sind; die Tabelle auf S. 528 zeigt ja ganz erhebliche Wirkungsdifferenzen, welche das Urteil nahelegen, dass die chemischen Eigenheiten der Kationen mindestens eine wichtige Nebenrolle neben dem physikalischen Charakteristikum spielen. Aber die Physikochemie der Kolloide hat ja in neuerer Zeit darüber belehrt, dass die Prägnanz der Schulzeschen Regel bei den verschiedenen Kolloiden recht verschiedene Grade zeigt, und dass neben der Wertigkeit auch noch andere Momente wirken, welche am meisten mit der elektrolytischen Lösungstension zusammenzuhängen scheinen (siehe S. 284, auch S. 485). In dieser Beziehung ist es gewiss von Interesse, dass Mathews[2]) auf Grund fortgesetzter Studien an den Funduluseiern auch hier statt der Wertigkeit der Kationen viel mehr ihre Lösungstension als massgebend für die Gegenwirkung gegen den Kochsalzeinfluss in den Vordergrund stellte, wodurch nicht nur einige Fakten verständlich wurden, die sich sonst in den Rahmen des Loebschen Wertigkeitsschemas nicht fügen, sondern vor allem auch die Grundannahme von Loeb unerschüttert bleibt, dass die Salzwirkungen Kolloideinflüsse sind.

Sucht man nun noch nach einer präziseren Vorstellung für die angenommenen Kolloideinflüsse, so liegt nach allem früheren eine bestimmte Erklärung nahe. Nach der hier vertretenen Auffassung von den physiologischen Wirkungen der Salze ist deren primärer Angriffspunkt ja die Plasmahaut. Deren normale Konsistenz garantiert den Zellen das physiologische Mass von Durchlässigkeit; wird die Konsistenz geändert, so entsteht ein abnormer Stoffaustausch zwischen Zellinhalt und Umgebung, der eventuell den Tod herbeiführt. Das vorige Kapitel lehrte, wie z. B. unter der Wirkung der reinen Alkalisalzlösungen Zellen mehr und mehr durchlässig werden, und brachte Gründe dafür, dass die Alkalisalze, jedes in seiner Art, die Plasmahautkolloide verschieden stark auflockern. Diese von mir bei der Erklärung der Alkalisalzwirkungen auf die elektrischen Eigenschaften der Muskeln zuerst an-

[1]) Porges u. Neubauer, Biochem. Zeitschr. 7, 152 (1907).

[2]) Mathews, American Journ. of physiol. 12, 419 (1905).

gewandte Betrachtungsweise[1]) gibt auch eine Vorstellung von der antagonistischen Wirkung der mehrwertigen Kationen, die uns hier beschäftigt; ich habe die von mir beobachteten ruhestromhemmenden Fähigkeiten von *Ca*, *Sr* und *Ba* als eine Art „Gerbung" der Plasmahaut aufgefasst, bei welcher durch die Erdalkalien die Quellbarkeit der Plasmahautkolloide verringert wird. Dieses Bildes bedient sich in der gleichen Weise neuerdings auch Loeb[2]), welcher früher, von der Vorstellung ausgehend, dass die Ionen durch die Plasmahaut frei diffundieren, Innenwirkungen der Ionen zur Grundlage einer Erklärung machte. Im speziellen stellt sich Loeb jetzt für die Deutung der Versuche am Fundulusei vor, dass ein Kolloidpfropf, der die Mikropyle des Eis normalerweise verschliesst, in der reinen Kochsalzlösung verquillt und durchlässig wird, durch den Zusatz der mehrwertigen Kationen aber gedichtet werden kann.

Wie dem nun auch sein mag, im Bild von Kolloidhypothesen begreift man nicht bloss die bisher genannten Beobachtungen, sondern man begreift auch erstens, dass das Kochsalz keineswegs, wie es bisher scheinen konnte, eine Ausnahmestellung einnimmt; vielmehr hat schon Loeb[3]) gezeigt, dass, wie die reinen *NaCl*-Lösungen, so auch die reinen Lösungen der übrigen Alkalisalze die Entwicklungsmöglichkeit der Funduluseier weitgehend beeinträchtigen, und dass auch diese Lösungen durch die Salze mit mehrwertigen Kationen mehr oder weniger entgiftet werden können. Ferner passt es zu der Vorstellung von der Einwirkung der Salze auf die Kolloide, dass, wenn auch im allgemeinen, wie gesagt, den einwertigen Kationen nicht die paralysierende Fähigkeit der mehrwertigen zukommt, doch das Wasserstoffion vermöge seiner Adsorbierbarkeit (S. 284 u. 287) eine Sonderstellung einnimmt und nach Mathews[4]) ebenfalls als Antidot gegen die reinen Alkalisalze angewendet werden kann. Schliesslich findet auch die Unmöglichkeit, mit Kupfer- und Quecksilbersalzen die Eientwicklung zustande zu bringen, in der Endstellung ihrer Kationen in der Reihe der Lösungstensionen (siehe S. 161 u. 485) eine gewisse Rechtfertigung.

Ohne Analogie ist nur die sowohl von Loeb[5]) wie von Mathews konstatierte Tatsache, dass auch Salze mit zweiwertigem Kation durch andere Salze mit zweiwertigem Kation, wie etwa $ZnSO_4$ durch $Ca(NO_3)_2$, $MnCl_2$ durch $CaCl_2$, $Co(NO_3)_2$ durch $CaCl_2$, antagonistisch beeinflusst

[1]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 626 (1905).
[2]) J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **36**, 275 (1911); auch **43**, 181 (1912).
[3]) J. Loeb, American Journ. of physiol. **3**, 383 (1900).
[4]) Mathews, loc. cit. S. 430.
[5]) J. Loeb, Pflügers Arch. **93**, 246 (1902).

werden können (siehe auch S. 536). Ob hierin eine Inkongruenz mit der Kolloidtheorie der Salzwirkungen zu erblicken ist, können erst weitere Erfahrungen über den Einfluss von Elektrolytgemischen auf die Kolloide lehren. —

Ich schliesse an die Erörterung der Fundulusversuche noch eine kurze Besprechung einiger weiterer Versuchsserien an, welche eine willkommene Ergänzung zu den Experimenten von Loeb bilden. An und für sich kann man sich ja von vornherein kaum etwas Monströseres denken, als dass Salze, die, wie die Alkalisalze und namentlich das Kochsalz, im allgemeinen als recht harmlos gelten, sich als heftige Gifte entpuppen, und dass andere Salze, welche man stets für sehr schädlich gehalten hat, zu Heilmitteln werden, Das Leitmotiv der Kolloidbeziehungen klärt zwar, wie wir sehen, das Rätselhafte einigermassen; immerhin werde ich später davon zu reden haben, dass von einem derartigen Ionenantagonismus, wie wir ihn bei den Funduluseiern kennen gelernt haben, in anderen Fällen nicht die Rede sein kann. Deshalb erhalten die Fundulusversuche zweifellos erst dadurch eine allgemeinere Bedeutung, dass sie durch den Nachweis von analogen Fällen den Anschein der vereinzelten Absonderlichkeit verlieren.

Der Einfluss von Elektrolytgemischen auf die Cilienbewegung. Lillie[1]) studierte die Wirkung der Salze auf die Cilienbewegung an der Larvenform der Meeresannelide Arenicola und an dem Kiemenepithel von Mytilus edulis. Von der Wirkung reiner Salzlösungen auf diese beiden Objekte war schon früher (S. 508) die Rede; wir sahen, dass die Alkalisalze in verschiedenem Masse die Cilienbewegungen schädigen, indem sie die Konsistenz der Cilien vermindern, ja sie zum Teil geradezu verflüssigen. Wir wollen nun hier zunächst die Wirkung von Salzkombinationen schildern. Bei den Arenicolalarven fand Lillie folgende Verhältnisse: die ungemein deletäre Wirkung reiner *NaCl*-Lösungen konnte durch sämtliche durchprobierten Salze mit zweiwertigem Kation, mit der alleinigen Ausnahme des *Hg*, gemildert werden, indem die Cilien vor der Verflüssigung, also vor der Auflösung ihrer Kolloide, bewahrt wurden, und zwar stufte sich bei $^1/_{200}$ m Lösungen die Gegenwirkung gegen $^1/_2$ m *NaCl*, mit der kräftigsten angefangen, in folgender Reihenfolge ab:

Mg, *Ba*, *Ca*, *Sr*, *Mn*, *Fe*, *Co*, *Ni*, *Cd*, *Pb*, *Zn*, *Cu*, UO_2.

Das ist, wie der Vergleich mit den Tabellen S. 161 und 485 lehrt,

[1]) Ralph S. Lillie, American Journ. of physiol. **10**, 419 (1904) und **17**, 89 (1906); ferner: **5**, 56 (1901) und **7**, 25 (1902).

die Reihenfolge der elektrolytischen Lösungsdrucke, aus welcher nur, gerade so wie dort, *Zn* und *Cd* wohl wegen der dort erwähnten Besonderheiten herausfallen.

Von den dreiwertigen Kationen wirkten *Al*, *Cr* und *Fe* antitoxisch, ferner das vierwertige Thor.

Die Optima für den Antagonismus liegen für die Erdalkalisalze ungefähr bei $^1/_{400}$ m, für die zweiwertigen Schwermetallsalze bei ca. $^1/_{1600}$ m, für die dreiwertigen bei ca. $^1/_{25600}$ m, für das vierwertige bei $^1/_{100000}$ bis $^1/_{200000}$ m.

Freilich sind die Optima nicht untereinander direkt vergleichbar; denn niemals war durch irgend eine Mischung von *NaCl* mit Thor- oder Aluminiumsalz der stundenlang andauernde Wimperschlag zu erzeugen, wie etwa durch eine günstige Kombination von *NaCl* mit *Co*-, *Mn*- oder *Zn*-Salz. Vielmehr gilt folgendes: die drei- und vierwertigen Kationen wirken zwar in so winzigen Dosen antitoxisch, wie in keinem einzigen Fall die zweiwertigen; aber die durch sie erzeugten Optima stehen erheblich hinter den günstigsten Einflüssen der zweiwertigen zurück. Immerhin: der Zusammenhang zwischen antagonistischer Funktion einerseits und Ladungssinn, Wertigkeit, Lösungstension andererseits ist unverkennbar.

Die zweite Versuchsreihe von Lillie, welche sich auf das Kiemenepithel von Mytilus bezieht, enthält nichts wesentlich Neues, sie bringt nur einige wichtige Ergänzungen und unterstützt die theoretische Ausdeutung der Versuche in der Richtung der Kolloidfunktionen. Lillie fand, dass die zweiwertigen Kationen in folgender Reihenfolge in abnehmendem Masse die Wirkung von Natriumsalzen auf das Mytilusepithel antagonistisch beeinflussten:

Mg, *Ba*, *Ca*, *Sr*, *Be*, *Mn*, *Fe*, *Co*, *Ni*, *Zn*, *Cd*, *Pb*.

Keinen antagonistischen Einfluss übten unter den zweiwertigen Kationen *Cu*, UO_2 und *Hg* aus. Dagegen waren von den dreiwertigen günstig wirksam *Al*, *Cr* und *Fe*, von den vierwertigen *Th* und *Sn*. Unter den einwertigen wirkten deutlich entgiftend nur die *H*-Ionen, dagegen nicht *K*, NH_4 und *Ag*. Die am stärksten antagonistisch wirkenden Mengen waren wiederum im allgemeinen umso kleiner, je höher die Wertigkeit, und je niedriger der Lösungsdruck.

Soweit reproduziert auch diese Versuchsreihe, wie die vorige, recht auffallend die bei den Kolloiden obwaltenden Verhältnisse; wir finden abermals, zumal in der Stellung der Erdalkalien und des ihnen ver-

wandten Berylliums in der Reihe der zweiwertigen Kationen, in der Wirksamkeit der drei- und vierwertigen Kationen in besonders kleinen Dosen, endlich in der Wirksamkeit des *H*-Ions besonders charakteristische Bestandteile der Kolloidfällungsregeln wieder.

Auf der anderen Seite äussern sich spezifische Bedingungen hier insofern deutlich, als die antagonistischen Funktionen der aufgezählten Kationen sich ausser gegenüber den *Na*-Salzen nur noch gegen *Li*-Salze geltend machen, dagegen nicht gegen *K*- und NH_4-Salze, während wir bei den Funduluseiern gefunden hatten, dass alle an und für sich schädlichen Alkalisalze mehr oder weniger durch den Zusatz mehrwertiger Kationen entgiftet werden können.

Für die Ausdeutung der Antagonismen im Sinne von Kolloidbeeinflussungen lässt sich hier besonders folgendes anführen: Lillie fand nämlich, dass alle Alkalisalze die Flimmerepithelien schwellen machen und dabei eventuell die Cilien verflüssigen, in verschiedenem Masse, je nach dem begleitenden Anion (siehe weiter unten). Auch die reinen isotonischen Lösungen der Chloride von *Mg*, *Ba* und *Ca* verursachen Schwellung, wenn auch nur relativ langsam, womit übereinstimmt, dass sie auch nur relativ langsam die Cilienbewegung sistieren. Dagegen erzeugen die reinen Schwermetallsalzlösungen Koagulationen in den Zellen und koagulative Zerstörung der Cilien und damit brüske Sistierung der Funktion. Nur $MnCl_2$ verursacht Schwellung, wie es auch in seiner physiologischen Wirkung den Erdalkalien ähnelt, und umgekehrt erzeugt unter diesen Koagulation allein das $SrCl_2$, das auch an Giftigkeit die Chloride der drei anderen Erdalkalien *Mg*, *Ba* und *Ca*, übertrifft.

Wir haben also im grossen ganzen zwei Vergiftungsarten, Vergiftung durch Schwellung und Verflüssigung und Vergiftung durch Koagulation; beide sind ihrem Wesen nach zueinander entgegengesetzt, und so ist es zu verstehen, dass bei geeigneter Mischung der verschieden wirkenden Salze eine gegenseitige Entgiftung resultieren kann. Besonders deutlich ist dies im Fall des Zusammenwirkens von gewissen *Na*-Salzen und von Säure. Die *Na*-Salze tendieren in wechselndem Masse, die Mytiluscilien zu verflüssigen, in der Reihe:

$$Cl < NO_3 < Br < J < SCN,$$

dieser Verflüssigung kann nun mit etwas *HCl* entgegengearbeitet werden, und es bedarf zur möglichst vollständigen Überwindung der Salzschädigung umso mehr Säure, je näher das anwesende Salzanion in der Reihe dem *SCN* steht.

Unbefriedigend ist diese Theorie der Salzwirkungen, welche die Giftwirkung auf Störung der normalen Kolloidkonsistenz, die Entgiftung durch Salzkombinierung auf antagonistische Beeinflussung der Kolloide zurückführt, nur insofern, als die Alkalisalze und die Mehrzahl der Erdalkalisalze (inklusive $MnCl_2$) physiologische Antagonisten sind, obwohl jene wie diese in reinen Lösungen Schwellung verursachen. Ja die Erdalkalisalze sind sogar weitaus am besten dafür geeignet, die Schädlichkeit etwa einer reinen isotonischen Kochsalzlösung zu beseitigen. Mir scheint aber, als ob auch hier wieder eine feste Stellung zu der Kolloidtheorie der physiologischen Wirkung von Salzgemischen erst eingenommen werden kann, wenn die so sehr mangelnden Studien an geeigneten Modellen einfacher kolloider Systeme durchgeführt sind. An und für sich liegt es ja durchaus im Bereich der Möglichkeiten kolloider Reaktionen, dass die Erdalkalisalze, in kleinen Konzentrationen der Kochsalzlösung beigemischt, deren kolloidauflockernden Effekt vermindern, während sie für sich allein in grösseren Konzentrationen das Gegenteil bewirken. Dass die Erdalkalisalze sowohl physiologisch wie kolloidchemisch nur graduell von den Alkalisalzen einerseits, den Schwermetallsalzen andererseits differieren, dafür enthalten ja die Daten dieses Kapitels wie die Angaben im Kapitel 7 über die physikalische Chemie der Kolloide genügend Beispiele.

Zwei weitere Beispiele. Es sind dann noch zwei weitere Versuchsreihen hier anzuführen, welche sich in ihren Resultaten mit den besprochenen decken, nur an Ausführlichkeit hinter ihnen zurückstehen. J. Loeb[1]) gibt an, dass die Cytolyse, welcher befruchtete Seeigeleier in einer schwach alkalischen Kochsalzlösung rasch verfallen, durch kleine Mengen von Salzen mit irgendeinem zweiwertigen Kation hintangehalten werden kann. Die von ihm als „Gift" gebrauchte Kochsalzlösung enthielt auf 50 ccm 0·5-norm. *NaCl* 0·6 ccm 0·1-norm. *NaOH*, als wirksame „Gegengifte" führt er Salze von *Ca*, *Mg*, *Ba*, *Zn* und *Ni* an. Ferner beobachtete v. Eisler[2]), dass das Leben von verschiedenen Bakterien sowohl durch reine Lösungen von Salzen mit einwertigem wie mit zweiwertigem Kation Störungen erfährt, dass z. B. die Entwicklung gehemmt wird, oder dass sich Involutionsformen ausbilden, während durch geeignete Mischung ein- und zweiwertiger Kationen die Störungen vermieden werden. v. Eisler fand z. B. folgendes:

---

[1]) Loeb, Biochem. Zeitschr. 5, 351 (1907).

[2]) v. Eisler, Zentralbl. f. Bakteriol. I, 51, 546 (1909).

0·1 g $LiCl$	sehr viele Involutionsformen
0·1 g $LiCl$ + 0·05 g $Ca(NO_3)_2$	viele normale, daneben Involutionsformen
0·1 g $LiCl$ + 0·1 g $Ca(NO_3)_2$	normal
0·1 g $Ca(NO_3)_2$	viele Involutionsformen
0·1 g $Mg(NO_3)_2$	viele Involutionsformen
0·1 g $LiCl$ + 0·1 g $Mg(NO_3)_2$	normal

Eine Entgiftung einwertiger durch einwertige gelingt nicht; wohl aber können verschiedene zweiwertige zueinander im antagonistischen Verhältnis stehen:

0·1 g $Mg(NO_3)_2$	zahlreiche Involutionsformen
0·1 g $Mg(NO_3)_2$ + 0·02 g $Ca(NO_3)_2$	wenige Involutionsformen, viele normale
0·1 g $Mg(NO_3)_2$ + 0·1 g $Ca(NO_3)_2$	normal

Das entspricht ganz dem, was Loeb für die Funduluseier angab.

Die Bedeutung der Anionen in den Elektrolytgemischen. Sehr wenig erörtert wurde bisher die Frage, welche Bedeutung hier den Anionen zukommt, die mit den Kationen dem wirksamen Gemisch zugeführt werden. Soweit Untersuchungen darüber vorliegen, scheint es indessen, als ob auch hier die Verhältnisse wesentlich so liegen, wie wir es von den Kolloidsystemen her gewohnt sind. Auf die Wirksamkeit der lyotropen Anionenreihe bei der antagonistischen Beeinflussung der *H*-Ionen in ihrer koagulierenden Wirkung auf die Cilien wurde ja schon hingewiesen. In ähnlicher Weise werden auch *Ba*, *Sr*, *Ca* und *Mg* von den Anionen der Alkalisalze antagonistisch beeinflusst, dabei erzeugt Zusatz von *Br* ein günstigeres Gemisch als Zusatz von *Cl*, *J* ist günstiger als *Br* u. dgl. Schon Loeb[1]) hatte das Zusammenwirken von *Na*-Salzen mit verschiedenen Anionen und von $CaCl_2$ studiert und z. B. gefunden, dass, wenn Natriumcitrat die Erregbarkeit von Froschmuskeln innerhalb 3 Stunden, das Sulfat innerhalb 17—19 Stunden und das Acetat in 24 bis 25 Stunden aufhebt, $CaCl_2$-Zusatz in allen drei Fällen die Dauer der Erregbarkeit verlängern kann, wobei das Citrat zur Entgiftung am meisten, das Acetat am wenigsten $CaCl_2$ erfordert. Loeb hatte hieraus zunächst den Schluss gezogen, dass die deletäre Wirkung der reinen Alkalisalze wohl stets, bei der Einwirkung auf die Funduluseier, auf die Muskeln oder auf sonst welche Objekte, den Anionen zuzuschreiben sei, dass es sich also in allen Fällen von antagonistischer Beeinflussung zweier Salze um einen Antagonismus zwischen Anionen und Kationen handle. Später hat Loeb[2]) diese Annahme auf Grund von Versuchen über die Erregung von Muskeln und Hautnerven durch Salze wieder fallen lassen, weil diese ihm zu beweisen schienen, dass der Einfluss der Anionen bloss von ihrer Fähigkeit, mit Kalzium unlösliche Salze zu bilden, normiert sei; Kalzium gehöre eben zu den normalen Protoplasmakomponenten, seine Entfernung durch die fällenden Salze sei die eigentliche Ursache der Störung der Funktion durch die Salze. Nun besteht aber, wie aus Loebs eigenen Versuchen sowie aus denen von Lillie und Mathews zu ersehen ist, sicher kein durchgehender Parallelismus zwischen Kalziumfällungsvermögen der Anionen und Giftigkeit. Hinzu kommt, dass nach der hier vertretenen

[1]) J. Loeb, American Journ. of physiol, 6, 411 (1902).

[2]) J. Loeb, Pflügers Arch. 91, 248 (1902).

Auffassung, die mehrfach eingehend begründet wurde, überhaupt nicht anzunehmen ist, dass die Salze, so gut sie auch sonst Kalk ausfällen mögen, dazu beim Protoplasma der Zellen Gelegenheit bekommen, da sie ja gar nicht in die Zellen eindringen, sondern in der Oberfläche ihre Wirkung entfalten. Loeb hat des öfteren [1]) die Vorstellung geäussert, dass, wo eine Änderung in der normalen elektrolytischen Zusammensetzung des Aussenmediums einer Zelle oder eines Organs, d. h. also vor allem eine Änderung im Gehalt an *Na*, *K*, *Ca* oder *Mg* eine Störung der Funktion nach sich zieht, dies die Folge einer veränderten Salzmischung im Inneren der Zellen sei; der von ihm entwickelte Begriff der „Ioneneiweissverbindungen" ist gerade im engsten Anschluss an seine Studien über die Wirkung der Salzgemische entstanden, auch mit bei Gelegenheit der hier zitierten Versuche über die Entgiftung gewisser Alkalisalze durch *Ca*; dieser chemische Begriff sollte das Wesen der Salzstörungen verständlich machen. Aber nach allem, was hier über die Eigenschaften der Plasmahaut sowie über die Wirkungen der reinen Salzlösungen gesagt wurde, scheint die Erklärung, die von physikochemischen Veränderungen der Oberfläche statt von chemischen Veränderungen des Inneren ausgeht, die angemessenere. Gewiss ist in diesem ganzen Tatsachengebiet von befriedigender Übersichtlichkeit gar keine Rede, und auch der von Loeb zuerst inspirierte Vergleich mit den Kolloidreaktionen, der hier bevorzugt wurde, gibt noch kein wirklich klares Bild. Wenn aber das Bild einen verworrenen Eindruck macht, so liegt das vielleicht weniger daran, dass der gebrauchte Spiegel unzweckmässig ist, indem er die abzubildenden Vorgänge verzerrt, als daran, dass der Spiegel zu trübe ist, um ausser den groben Zügen auch Einzelheiten zu zeigen; die physikalische Chemie der Kolloide ist eben vielfach noch zu lückenhaft entwickelt, als dass sie schon allen unseren Zwecken entsprechen könnte.

Die gegenseitige Vertretbarkeit der Kationen in den Gemischen. Man würde nun vollkommen fehl gehen, würde man die eben festgestellten Antagonismen als allgemein gültig ansehen und meinen, dass der Sinn der Ringer-Lockeschen Lösung und der Sinn der Zusammensetzung unserer Körpersäfte mit dem Hinweis darauf völlig erklärt ist, dass die kleinen Mengen *Ca* und *Mg* dazu da sind, allein vermöge ihrer doppelten positiven Ladung die grossen Mengen Chlornatrium zu äquilibrieren, denn dann müsste ja, gerade wie bei den Funduluseiern oder den Arenicolacilien, an die Stelle der *Ca*- oder *Mg*-Ionen ohne weiteres ein anderes zweiwertiges Kation gesetzt werden dürfen. Das ist aber durchaus nicht angängig. Loeb [1]) stellte selbst fest, dass schon die ausgewachsenen Funduli nicht unempfindlich gegen Kochsalz gemacht werden können, indem man das an den Eiern so wirksam gefundene $ZnSO_4$ oder ein anderes Schwermetallsalz zusetzt. Ebensowenig fanden er und Herbst die für die Funduluseier geltenden Regeln bei der Entwicklung der Seeigeleier anwendbar. Und ähnlichem begegnet man

[1]) Siehe z. B. J. Loeb, Oppenheimers Handbuch der Biochemio. Bd. 2, I. S. 104 ff. (1910); Dynamik der Lebenserscheinungen, Leipzig 1906.

[2]) Loeb, American Journ. of physiol. 3, 327 u. 383 (1900).

in vielen anderen Fällen. So sieht es denn mit einem Male doch wieder so aus, als ob wir es bisher nur mit einigen Sonderfällen zu tun hatten, in denen die physikalischen Eigenschaften der Ionen sich mehr hervortaten, als ihre speziell chemischen Merkmale, so wie wir es ähnlich von den Kolloiden her kennen. Um hierüber ins Klare zu kommen, wollen wir uns zunächst fragen, ob ausser den genannten überhaupt noch physiologische Zustände oder Vorgänge bekannt sind, welche eine Vertretung der normalerweise anwesenden Ionen durch irgendwelche fremde vertragen, und wie vielfältig dann die Vertretbarkeit ist. Es zeigt sich alsbald, dass, soweit sonst noch eine gewisse Vertretbarkeit konstatiert ist, es sich gleich um eine weit beschränktere Vertretbarkeit, als in den bisherigen Beispielen handelt, nämlich nur noch darum, dass allenfalls die verschiedenen Erdalkalien für einander eintreten können. Folgende Austauschversuche sind mir bekannt:

Nach den Untersuchungen von Osterhout kommen, wie wir sahen, Weizenkörner in reinen *NaCl*- oder *KCl*-Lösungen fast gar nicht zur Entwicklung, während nach einem Zusatz von etwas $CaCl_2$ das Wachstum vor sich geht (S. 525). Man kann nun das $CaCl_2$ sehr gut durch $BaCl_2$ oder $SrCl_2$ ersetzen, Schwermetallsalze sind aber unbrauchbar[1]). Ähnliche Angaben machte Molisch[2]).

Mac Callum[3]) beobachtete, dass die Hämolyse von roten Blutkörperchen durch Saponin mit Hilfe der Chloride von *Ca*, *Mg* und *Ba* aufgehalten werden kann.

Loeb[4]) untersuchte den Einfluss der Erdalkalisalze auf die Durchlässigkeit der derben Eihaut, welche bei Fischen den Dottersack mit dem Embryo umgibt, nach einer ebenso einfachen wie ingeniösen Methode. Er zeigte, dass die Eier, welche im gewöhnlichen Meerwasser wegen ihres höheren spezifischen Gewichts zu Boden sinken, in konzentrierterem Meerwasser schwimmen, eine Zeitlang am Leben bleiben und sich fortentwickeln. Ersetzt man jedoch das hypertonische Meerwasser durch eine hypertonische Kochsalzlösung von entsprechendem spezifischen Gewicht, so sinken die Eier alsbald unter Schrumpfung und Tod des Embryos zu Boden; das gleiche geschieht in den reinen Lösungen von *KCl* oder $CaCl_2$. Ersetzt man jedoch in der hypertonischen Kochsalzlösung so viel vom Kochsalz durch $CaCl_2$, wie etwa der Meerwasserrelation dieser Salze entspricht, dann bleiben die Eier längere

---

[1]) Osterhout, Univ. of California Publications, Botany 2, 317 (1907).
[2]) Nach Benecke, Berichte d. deutschen botan. Ges. 25, 322 (1907).
[3]) Mac Callum, Univ. of California Publ.; Physiology 2, 93 (1905).
[4]) Loeb, Biochem. Zeitschr. 47, 127 (1912).

Zeit schwimmend und intakt. Loeb zeigte dann weiter, dass wie *Ca* auch *Sr* gegen das reine *NaCl* Schutzwirkung ausübt, weniger, aber doch deutlich auch *Ba* und *Mg*.

Mines[1]) untersuchte u. a. den hemmenden Einfluss, den die Erdalkalien bei der Muskelkontraktur ausüben, welche bei der Übertragung eines Froschmuskels aus einer reinen isotonischen Kochsalzlösung in ein isotonisches Gemisch von *NaCl* und *KCl* zustande kommt. Er fand, dass ausser dem *Ca* auch *Mg*, *Sr* und *Ba* in nach der genannten Reihenfolge abnehmendem Mass die Kontraktur zu hemmen vermögen.

Als eine Parallelerscheinung hierzu ist wohl die Beobachtung von mir[2]) aufzufassen, dass die Ruhestrom entwickelnde Fähigkeit von *K*- und *Rb*-Salzen durch Zusätze von *Ca*, *Sr* und *Ba* vermindert werden kann.

Von B. Schreiter[3]) wurde der Einfluss verschiedener zweiwertiger Kationen auf das sogenannte Polarisationsbild des Nerven untersucht. Nach Bethe[4]) zeichnet sich die Stelle des Stromeintritts eines mit Ringerlösung benetzten und von einem konstanten Strom durchflossenen Nerven durch verminderte, die Stelle des Stromaustritts durch vermehrte Färbbarkeit mit basischem Farbstoff aus. Das Zustandekommen des Polarisationsbildes ist dabei an die Gegenwart des *Ca* in der Ringerlösung gebunden. B. Schreiter stellte nun fest, dass das *Ca* durch *Sr* und *Ba* (allenfalls auch durch *La* und *Ni*), nicht durch *Mg*, *Al*, *Co* und *Mn* vertreten werden kann.

Sodann untersuchte Mines[5]) auch die Vertretbarkeit des *Ca* bei der Erhaltung der indirekten Erregbarkeit von Skelett- und Herzmuskel. Es wurde bereits (S. 522) erwähnt, dass nach Locke die indirekte Erregbarkeit von Froschmuskeln in einer reinen isotonischen *NaCl*-Lösung schwindet, um bei Zusatz von $CaCl_2$ zurückzukehren; eine analoge Beobachtung am Froschherzen machten Schiff[6]) sowie Busquet und Pachon[7]): in Abwesenheit von *Ca* ist Vagusreizung ohne Wirkung auf das Herz. Nach Locke und Overton[8]) kann man den Einfluss des *Ca* auf die indirekte Muskelerregbarkeit allein durch

[1]) Mines, Journ. of physiol. **42**, 251 (1911).

[2]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905); **120**, 492 (1907).

[3]) Brigitte Schreiter (unter Bethe), Pflügers Arch. **156**, 314 (1914).

[4]) Bethe, Allg. Anatomie und Physiologie des Nervensystems 1903, 277; Zeitschr. f. Biologie **34**, 146 (1909); ferner Seemann, ebenda **33**, 310 (1908); A. Schwartz, Pflügers Arch. **138**, 487 (1911).

[5]) Mines, Journ. of physiol. **43**, 467 (1912).

[6]) Schiff, Recueil des mémoires physiol. de M. Schiff. I, 653. Lausanne 1894.

[7]) Busquet u. Pachon, Journ. de physiol. et pathol. gén. **11**, 807, 851 (1909).

[8]) Overton, Pflügers Arch. **105**, 176 (1904).

Sr, den Einfluss aufs Herz nach Busquet und Pachon durch gar keine anderen Ionen ersetzen. Mines fand jedoch, dass in beiden Fällen auch *Ba* etwas, wenn auch wenig restaurierend wirkt, während *Mg*-Zusatz auch nach seinen Ergebnissen ohne Effekt ist.

Seit Ringers Untersuchungen[1]) ist ferner bekannt, dass auch für die spontanen Kontraktionen vom Herz des Frosches *Sr* die Rolle des *Ca* übernehmen kann; Mines fand beim Herzen von Pecten, dass ausser *Sr* auch *Ba*, wenn auch in schwachem Masse, die Wirkung des *Ca* äussert, während *Mg* ohne Einfluss ist. Auch bei der Aktion von Selachierherzen kann nach Mines das *Ca* durch *Sr*, aber nicht durch *Mg* vertreten werden.

Mit der Tätigkeit des Herzens ist in vielfacher Hinsicht der rhythmische Schlag der Medusen zu vergleichen; für eine derselben, Polyorchis, zeigte Loeb[2]), dass, wenn man durch Wegschneiden des im Rand des Schirmes gelegenen Nervensystems Stillstand herbeiführt, der rhythmische Schlag sowohl in Meerwasser als auch in Rohrzuckerlösung wieder anfängt, wenn man $CaCl_2$, $SrCl_2$ oder $BaCl_2$ hinzusetzt.

Endlich zeigte ebenfalls Loeb[3]), dass Funduli, die in einer Lösung von *KCl* rasch zugrunde gehen, durch Zusatz von *Ca* und *Sr*, weniger, aber sehr deutlich auch durch das für die Funduli an sich stark giftige *Ba* geschützt werden, während *Mg* nicht oder kaum von Wirkung ist.

Während in allen diesen Beispielen ein Ersatz des *Ca* durch *Sr* und *Ba* möglich war, handelt es sich in den folgenden Fällen darum, dass nur noch *Sr* das *Ca* zu vertreten vermag, während *Ba* bereits dazu ungeeignet ist. So hat Overton[4]) angegeben, dass die Verminderungen der Erregbarkeit, welche Froschmuskeln in hypertonischen Lösungen sowie durch kleine Zusätze von *KCl*, NH_4Cl, *RbCl* erleiden, durch etwas $CaCl_2$ hintangehalten werden können; dasselbe leistet nach seinen Angaben auch $SrCl_2$, aber nicht $BaCl_2$.

Mines hat beobachtet, dass das Muskelzwitschern, die unregelmässigen „fibrillären" Zuckungen, welche in reiner *NaCl*- oder *LiCl*-Lösung einsetzen, ausser durch *Ca* auch durch *Sr* und *Mg*, dagegen nicht durch *Ba* gehemmt werden können. Er sah ferner, dass die Erregbarkeit der Muskeln durch galvanische Ströme kurzer Dauer mit *Ca*, *Sr* und *Mg*, aber nicht mit *Ba* herabzusetzen ist.

---

[1]) Ringer, Practitioner **31**, 81 (1883).
[2]) J. Loeb, Journ. of biol. chemistry **1**, 427 (1906).
[3]) J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **32**, 308 (1911).
[4]) Overton, l. c.

Nach Buglia[1]) soll das für die spontanen rhythmischen Kontraktionen des Ösophagus (vom Huhn) notwendige *Ca* allein durch *Sr* ersetzt werden können.

Lillie[2]) endlich beobachtete, dass Arenicolalarven, welche in einer reinen isotonischen $MgCl_2$-Lösung ihre Beweglichkeit total eingebüsst hatten, auch nach Übertragung in eine reine *NaCl*-Lösung nur ganz unvollkommen bewegungsfähig werden, ihre Beweglichkeit aber wiedergewinnen, sobald man noch $CaCl_2$ oder $SrCl_2$ hinzugibt, während $BaCl_2$ keine Wirkung hat.

In wieder anderen Fällen ist aber das Kalzium durch keines der anderen Erdalkalien zu ersetzen. So haben z. B. Hamburger und de Haan[3]) gezeigt, dass allein das *Ca* unter den Erdalkalien das phagocytäre Vermögen, das Leukocyten in einer 0·9%igen Kochsalzlösung besitzen, zu steigern vermag; so hat Herbst[4]) die Unersetzbarkeit des *Ca* im Entwicklungsmedium junger Aale bewiesen; so hat Lillie[5]) demonstriert, dass die lang anhaltende Hemmung der rhythmischen Aktion, welche bei Ctenophoren einer mechanischen Reizung folgt, an die Gegenwart von *Ca* gebunden ist, und dass weder *Ba* noch *Sr* dafür eintreten können.

Wir sehen also, dass die lange Loeb-Lilliesche Reihe der zweiwertigen Kationen sich nicht allein bis auf die Erdalkalien verkürzt, sondern dass auch von diesen noch eines nach dem anderen in Wegfall kommt. Hat es dann aber einen Sinn, diese Erdalkaliwirkungen überhaupt noch mit der Wirkung der mehrwertigen Kationen in den Versuchen von Loeb und Lillie zu vergleichen? Es ist schwer, diese Frage heute schon zu beantworten. Ich glaube aber, dass eines zu bedenken ist: Wenn wir die Funktion der Erdalkalien in ihren kleinen Konzentrationen, in denen sie sich wirksam zeigen, mit der Funktion der zweiwertigen Kationen in den Experimenten von Loeb und Lillie auf eine Stufe stellen wollen, wenn wir sie also mehr als physikalische Agentien auffassen wollen, anstatt an spezifische chemische Reaktionsfähigkeiten der Erdalkalien, bzw. des Kalziums allein zu denken, dann können wir zugunsten der bevorzugten Verwendung der Erdalkalien und besonders des Kalziums zur Konsolidierung der Kolloide, welche durch die Alkalisalze allein verflüssigt werden würden, anführen, dass

[1]) Buglia, Zeitschr. f. Biol. 55, 360 (1911).
[2]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. 24, 459 (1909).
[3]) Hamburger u. de Haan, Biochem. Zeitschr. 24, 470 (1910).
[4]) Herbst, Arch. f. Entwicklungsmechanik 17, 482 (1904).
[5]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. 21, 200 (1908).

sie nicht zu intensiv und vor allem, dass sie unter manchen Bedingungen noch annähernd reversibel auf die Kolloide wirken; dadurch sind sie dafür geeignet, der Plasmahaut zwar eine gewisse Starrheit zu verleihen, welche immerhin nur so gross ist, dass beispielsweise als Grundlagen der Erregbarkeitsvariationen gewisse Variationen in der Starrheit möglich bleiben. Wenn es nur darauf ankäme, den kolloiden Substanzen ganz bestimmte statische Eigenschaften zu erteilen, dann könnten wohl die verschiedenen zweiwertigen Kationen stets eines das andere ersetzen; wo aber eine Kolloiddynamik in Frage kommt, wie eben z. B. nach den früheren Erörterungen (S. 503ff.) bei den Erregungsvorgängen, da bedarf es beweglicher und vor allem reversibel funktionierender Gerüste, deren Konsistenz nicht grösser und nicht dauerhafter sein darf, als es gerade mit den Erdalkalisalzen und besonders den Kalziumsalzen erzielt werden kann (siehe auch S. 565). Denn zweifellos ähneln diese letzteren in kolloidchemischer Hinsicht noch am meisten den Alkalisalzen. Es sei dafür beispielsweise angeführt, dass die Quellung von Stärke nach Samec[1]) von den Alkali- und Erdalkaliionen nach folgender Reihe beeinflusst wird: *Li*, *Mg*, *Ca*, *Na*, *K*, *Sr*, *Ba*; in diesem Fall stehen *Ba* und *Sr* abseits, und *Ca* steht mitten unter den Alkalien.

Diese ganze Auffassung hat gewiss vorläufig nur recht unsichere Grundlagen. Immerhin ergibt sie sich doch ziemlich von selbst aus dem Gesamtbild der kombinierten Ionenwirkungen und aus der speziellen Betrachtung der Kalziumwirkungen. Gerade wenn wir auf die letzteren, die neuerdings nach so vielen Richtungen hin untersucht worden sind, noch etwas näher eingehen, wird man finden, dass sich zugunsten dieser Auffassung noch manches Moment anführen lässt.

Kalziumwirkungen. Nach den im vorigen Kapitel besprochenen Beobachtungen ist es z. B. recht wahrscheinlich, dass die Kalium- und Rubidiumsalze die Plasmahautkolloide der Muskelfasern auflockern, wobei die Erregbarkeit der Muskeln sinkt; wenn nun, wie gesagt (S. 540), *Ca* dieser *K* und *Rb*-Wirkung entgegenzuarbeiten vermag, so wird man das am ehesten als eine Kolloidverfestigung auffassen. Oder wenn Saponin nach unseren früheren Überlegungen dadurch hämolytische Fähigkeiten hat, dass es auf gewisse Kolloide der Plasmahaut lösend wirkt, so erscheint die von Mac Callum beobachtete antihämolytische Wirkung des Kalziums als eine relative Fällungswirkung verständlich. Analog ist die Beobachtung von Loening[2]) an Streptokokken, dass Kalziumsalze

[1]) Samec, Kolloidchem. Beihefte 3 (1912).

[2]) Loening, Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 4 u. 5.

sie gegen bakterizide Stoffe, durch die sie zur sichtlichen Aufquellung gebracht werden, zu schützen vermögen. Ferner ist hier noch einmal an die Versuche von Osterhout an Spirogyren zu erinnern (s. S. 360), welche in reinen *NaCl*-Lösungen für das Salz durchlässig werden, bei Zusatz von $CaCl_2$ dagegen ihre normale Impermeabilität behalten, wohl weil das Calcium die oberflächliche Kolloidmembran der Plasmahaut festigt. Auch die Beobachtungen von Szücs und von v. Eisler und v. Portheim gehören hierher (s. S. 519), nach denen Calciumsalze die Giftwirkung von Chinin u. a. auf Pflanzenzellen vermindern, indem sie den Durchtritt der Gifte erschweren. Ferner wird der Schutz von Muskeln gegen Guanidin [Führer[1])], vom Froschherz gegen Muskarin [Ishizaka und Loewi[2])], von Seeigeleiern gegen Alkalisalze [Lillie[3])] durch *Ca* auf dem Boden der Vorstellung einer Dichtung der kolloiden Plasmamembran verständlich.

Endlich sind hier auch die interessanten Versuche von O. Warburg und J. Loeb über die Beeinflussung der Oxydationsgeschwindigkeit von Seeigeleiern zu nennen: Nach O. Warburg[4]) lässt sich diese Geschwindigkeit durch die Lösungen gewisser lipoidunlöslicher Stoffe eventuell um mehrere hundert Prozente steigern; solche Lösungen sind hypertonisches Meerwasser, reine Kochsalzlösung, alkalisches Meerwasser mit etwas Kupfer-, Silber- oder Goldsalz. Alle diese Lösungen, bzw. Stoffe haben nach J. Loeb[5]) auch die Fähigkeit, den Anstoss zur parthenogenetischen Entwicklung der Eier abzugeben. Dabei ist die Steigerung der Oxydationen wahrscheinlich das Primäre, die Furchung das Sekundäre; denn O. Warburg stellte, wie wir früher (S. 462) schon sahen, fest, dass durch Narkose z. B. mit Phenylurethan die Furchung sistiert werden kann, ohne dass der Sauerstoffverbrauch sich ändert, er zeigte ferner, dass bei Steigerung der Oxydationsgeschwindigkeit etwa mit *OH*-Ionen die Furchung keineswegs eine parallele Zunahme erfährt, wie etwa folgende Tabelle lehrt:

$[H+] = 10^{-6}$	O_2-Verbrauch: 1·4	keine Furchung
10^{-8}	3·9	normale „
10^{-11}	8·1	keine „

[1]) Führer, Arch. f. experiment. Pathol. **58**, 1 (1907).

[2]) Ishizaka u. O. Loewi, Zentralbl. f. Physik **19**, 593 (1905).

[3]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. **27**, 289 (1911).

[4]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**, 1 (1908); **60**, 443 (1909); **66**, 305 (1910); J. Loeb u. Wasteneys, Biochem. Zeitschr. **36**, 345 (1911); **37**, 410 (1911).

[5]) J. Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909. Artificial Parthenogenesis and Fertilization. Chicago 1913.

Loeb hat nun schon früher gefunden[1]), dass die Parthenogenese erzeugenden Mittel bei längerer Einwirkung die Eier cytolysieren, dass man aber die Schädigung durch kleine Mengen von Kaliumcyanid aufhalten kann. Nach den Feststellungen von Warburg, dass die Parthenogenese erzeugenden Mittel auch die Oxydationsgeschwindigkeit steigern, ist dies natürlich so aufzufassen, dass durch das Cyanid die schädliche Wirkung übermässiger Oxydation ausgeschaltet wird[2]). Hiernach wird man sich vorzustellen haben, dass die genannten Mittel als lipoidunlösliche Stoffe die Plasmahautstruktur irgendwie alterieren, dass dies irgendwie gesteigerten Sauerstoffverbrauch zur Folge hat (siehe hierzu Kap. 15), und dass dadurch wieder die Tendenz zur Furchung gesteigert wird. Der auf diese Weise zutage tretende Konnex zwischen Sauerstoffverbrauch der Zelle und Plasmahautzustand bildet einen neuen Beweis dafür, dass die Plasmahaut ein zu komplizierten Leistungen befähigtes Zellorgan ist, so wie wir es früher (Kap. 8) aus anderen Beobachtungen gefolgert haben. Dass in der Tat von den hier genannten wirksamen lipoidunlöslichen Mitteln wenigsten die *OH*-Ionen primär die Plasmahaut angreifen und nicht gleich ins Innere vordringen und von innen wirken, das wurde früher (S. 394) an Hand anderer Versuche von Warburg und von Newton Harvey bewiesen. — Was nun die Kalziumwirkungen anlangt, die hier zu nennen sind, so ist von Warburg[3]) gezeigt worden, dass, wenn in Meerwasser die Seeigeleier normal atmen, in einer reinen isotonischen Kochsalzlösung dagegen eine um mehrere hundert Prozent gesteigerte Atmung haben, dies wesentlich an dem Kalziumgehalt des Meerwassers liegt. Denn alle anderen Salze kann man aus dem Meerwasser fortlassen, ohne dass der Sauerstoffverbrauch sich wesentlich ändert, es genügt ein Gemisch von $NaCl$ und $CaCl_2$, um die Oxydationen auf dem Normalmass zu halten.

Unter dem Gesichtspunkt der Kolloidverfestigung kann man sich auch diejenigen Wirkungen des Kalziums gut erklären, welche sich nicht auf die einzelne Zelle erstrecken, sondern auf ganze Gewebe. So beobachtete Herbst[4]) dass in kalkfreiem Meerwasser die miteinander verkitteten Furchungszellen von Echinodermeneiern auseinander fallen,

---

[1]) Siehe ausser l. c. auch Biochem. Zeitschr. **26**, 279 u. 289 (1910); **27**, 304 (1910); **29**, 80 (1910).

[2]) Siehe auch O. Meyerhof, Biochem. Zeitschr. **33**, 291 (1911); auch J. Loeb u. Wasteneys, Journ. of biol. chemistry **14**, 469 (1913).

[3]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305 (1910).

[4]) C. Herbst, Arch. f. Entwicklungsmechanik **9**, 424 (1900) und **17**, 440 ff. (1904).

und Benecke[1]) beobachtete ganz analog einen Zerfall von Spirogyrafäden in die einzelnen Zellen in Abwesenheit von Kalzium. Die Kittsubstanz verliert also ihre für den Zusammenhalt nötige Konsistenz, wenn das Kalzium fehlt. Diesen Erscheinungen entspricht möglicherweise auch der Schwund der indirekten Muskelerregbarkeit in Abwesenheit von Kalzium nach Locke (siehe S. 522), sowie die Aufhebung der Reflexerregbarkeit bei interzentralem *Ca*-Mangel nach Overton[2]); man wird eben diese Funktionsstörungen als die Folgen der Lockerung der Synapse zwischen den verschiedenen physiologischen Gebilden auffassen (Overton). Als etwas analoges ist dann auch die von Schiff, Busquet und Pachon und anderen[3]) beim Froschherz beobachtete und früher (S. 539) schon erwähnte Erscheinung aufgefasst, dass die Vagushemmung nach Durchspülung mit reiner *NaCl*-Lösung nicht mehr gelingt. Chiari und A. Fröhlich[4]) fanden das gleiche auch am Katzenherzen nach Oxalatvergiftung und versuchten diesen Effekt als Kalziummangel zu deuten. Indessen stellten sie selbst fest, dass der Kontakt zwischen Nerv und Erfolgsorgan sich anscheinend bei anderen Systemen durch Wegfangen des *Ca* mit Oxalsäure nicht stören lässt; so wird die Vasodilatation bei Chordareizung, die Blasenkontraktion bei Pelvicusreizung, die Pupillenerweiterung bei Reizung des Halssympathicus durch Oxalatvergiftung nicht geringer. Da aber weiterhin durch O. Loewi[5]) gezeigt ist, dass bei kleinen Oxalatdosen die Erregbarkeit sogar steigt, und O. Gros[6]) nachgewiesen hat, dass das Oxalation an sich, nicht bloss indirekt durch Kalkfällung, die Erregbarkeit ändert, so könnten die von Chiari und Fröhlich beobachteten Effekte auf komplizierteren Summierungen von Störung an der Synapse und Erregbarkeitssteigerung am Nervenstamm beruhen. Durch Dichtung der Kittsubstanz zwischen den Zellen sind wohl auch die therapeutisch so wichtigen Hemmungen entzündlicher Exsudationen durch Kalziumsalze zu erklären, welche im Laboratorium von Hans Horst Meyer beobachtet wurden. So wird nach Chiari und Januschke[7]) die Bildung der Exsudate, die bei der

[1]) Benecke, Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **32**, 474 (1898).

[2]) Overton, Pflügers Arch. **105**, 261 (1904).

[3]) Mines, Journ. of physiol. **42**, 251 (1911); Hagan u. Ormond, Americ. Journ. of physiol. **30**, 105 (1912).

[4]) Chiari u. A. Fröhlich, Arch. f. experiment. Pathol. **66**, 110 (1911).

[5]) O. Loewi, ebenda **70**, 343 (1912). [6]) O. Gros, ebenda **71**, 395 (1913).

[7]) Chiari u. Januschke, Wiener klin. Wochenschr. 1910 Nr. 2. Arch. f. experiment. Pathol. **65**, 120 (1911); auch Leo, Deutsche mediz. Wochenschr. 1911 Nr. 1; A. Müller u. Saxl, Therapeut. Monatshefte 1912 Nr. 11; Finsterwalder, Pflügers Arch. **153**, 546 (1913).

Vergiftung mit Jodiden, Thiosinamin, Senföl oder Diphtherietoxin eintritt, durch reichliche Zufuhr von $CaCl_2$ stark gehemmt; das gleiche gilt nach Luithlen[1]) für die entzündlichen Ergüsse an der mit Crotonöl lädierten Haut. Aber erschwert wird hier wieder die Erklärung durch die von Januschke[2]) gefundene Tatsache, dass auch bei Allgemeinnarkose mit Äther, Chloralhydrat, Morphin, Magnesiumsulfat, bei Eingabe von Chinin, bei Lokalanästhesie die Exsudationen vermindert werden. Vielleicht passt dies aber in den Rahmen der hier benutzten kolloidchemischen Erklärung ganz gut insofern hinein, als wir ja auch die schwachen narkotischen Wirkungen mit Kolloidverdichtungen in Parallele bringen konnten (S. 463)[3]).

Kalium und Magnesium. Wenn es so weit gelingt, vorläufig, wenn auch mit einigem Zwange, die Tatsachen der kombinierten Salzwirkung einer einheitlichen Auffassung unterzuordnen, so ist andererseits zuzugeben, dass wir uns bis jetzt kein Bild von der Wirkungweise der kleinen Kalium- und Magnesiumbeimengungen machen können, die in den Säften der Tiere und im Meerwasser enthalten sind. Und doch ist an ihrer Bedeutung nicht zu zweifeln; an Muskeln, Herzen, am Seeigel, an Medusen und Fischen ist gezeigt worden, dass jedes dieser Metalle unersetzlich ist. Aber so interessant an sich die Einzelheiten dieser Feststellungen sein mögen, so hat es doch keinen Zweck, an dieser Stelle auf dieselben näher einzugehen, da die physikalische Chemie hier vor der Hand, vielleicht wiederum nur mangels geeigneter Vorstudien an einfachen kolloiden Systemen, keine Aufklärung zu geben vermag. Es soll nur kurz darauf verwiesen werden, dass, wenn sich neuerdings bei mancherlei physiologischen Objekten[4]) das Magnesium nicht als nächster Verwandter des Kalziums bewährte, vielmehr teils als dessen Antagonist auftrat, teils Sonderwirkungen offenbarte, dies vielleicht zum Teil mit seiner chemischen Grenzstellung zwischen den

[1]) Luithlen, Wiener klin. Wochenschr. 1911 Nr. 20.

[2]) Januschke, ebenda 1913 Nr. 22.

[3]) Der Antagonismus zwischen gewissen Alkalisalzen und Kalziumchlorid gegenüber den peristaltischen Bewegungen des Darmes ist kontrovers; siehe dazu: Mac Callum, Amer. Journ. of physiol. **10**, 101 (1903) u. **10**, 259 (1904); Auer, ebenda **17**, 15 (1906); Frankl, Arch. f. exper. Pathol. **57**, 386 (1907); Bancroft, Pflügers Arch. **122**, 616 (1908). — Das gleiche gilt für den entsprechenden Antagonismus gegenüber der Harnbildung; siehe dazu: Mac Callum, Univ. of California Publications, Physiology **1**, 81 u. 115 (1904); **2**, 5 (1905); Porges u. Pribram, Arch. f. experiment. Pathol. **59**, 30 (1908).

[4]) Siehe z. B. Meltzer u. Auer, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 788 (1908); Joseph u. Meltzer, ebenda **24**, 7 (1910); Lillie, Americ. Journ. of Physiol. **24**, 459 (1909); Osterhout, Botan. Gazette **44**, 259 (1907).

Gruppen der Erdalkalien und der Alkalien in Zusammenhang zu bringen ist, zum Teil aber auch mit seinen eigenartigen Dissoziationsverhältnissen; es ist bekannt, dass z. B. Magnesiumsulfat in Lösung einen für ein Salz auffallend geringen osmotischen Druck ausübt, fast so als ob es ein Nichtleiter wäre, und doch belehrt eine Leitfähigkeitsmessung sofort darüber, dass die Moleküle zum Teil dissoziiert sein müssen. Es beruht dies wahrscheinlich darauf, dass teils Doppelmoleküle in Lösung vorhanden sind, teils die Dissoziation wenig weit fortgeschritten ist, indem sich komplexe Ionen dieser Doppelmoleküle $Mg \,.\, MgSO_4{+}{+}$ und $MgSO_4 \,.\, SO_4{=}$ bilden. Auf jeden Fall unterscheiden sich die *Mg*-Salze in ihren Dissoziationsverhältnissen von allen anderen Alkali- und Erdalkalisalzen und können daher in ihrer Wirkung in Lösung einen Platz für sich einnehmen[1]).

Wir sind hiermit am Ende unserer Besprechungen über die Salzwirkungen angelangt. Überblickt man sie, so wird man zugeben müssen, dass die Physiologie der Salze der physikalischen Chemie reichliche Förderung zu danken hat. Die Hauptsache ist, dass über die einfache Konstatierung der Unentbehrlichkeit hinaus, mit der ja keine Spur von einem Einblick in die physiologische Maschinerie gewonnen war, endlich den anorganischen Salzen ganz bestimmte Verrichtungen zugeschrieben werden können. Seit J. Loeb die Idee zum Ausdruck brachte, dass die Salze vermöge ihrer besonderen Aktivität gegenüber den Kolloiden zu ihrer Bedeutung im Stoffwechsel gelangen, oder wenigstens, seit er durch seine frappierenden Experimente dieser schon aus Hofmeisters Versuchen hervorleuchtenden Idee besondere Überzeugungskraft verlieh, seitdem ist die Physiologie der Salze über die grundlegenden Untersuchungen von Forster, Bunge und Herbst hinaus auf neue Bahnen geraten, auf denen sie sich in rascherem Tempo fortbewegt, wesentlich angeregt von dieser kolloidchemischen Theorie der Salzwirkungen, die schon allein dadurch ihre Rechtfertigung erfährt. Auch die Pathologie und Therapie des Salzstoffwechsels, die lange auf dem sterilen Boden von experimentell nicht begründeten Vorstellungen steril geblieben war, treibt in dies neue Gebiet der Lehre

[1]) Es sei auch noch erwähnt, dass Herlitzka neuerdings die Beobachtung gemacht hat, dass ganz geringfügige Zusätze lipoidlöslicher Verbindungen (Harnstoff, Glyzerin, Acetamid, Chloralhydrat, Äthylurethan) einen merkwürdig günstigen Einfluss auf die die Funktion des Zentralnervensystems konservierenden Eigenschaften der Ringer-Lösung ausüben. Siehe Herlitzka, Arch. di Fisiol. **6**, 369 (1909); **8**, 249 (1910); **8**, 537 (1910); **8**, 571 (1910); **10**, 261 (1912). Die neueren kolloidchemischen Vorstellungen vom Wesen der Narkose eröffnen hierfür ein grösseres Verständnis (siehe S. 463).

von den Salzwirkungen ihre Wurzeln, und beginnt, der von der Norm abweichenden Salzmischung auf Grund von Beobachtungen, die unter physikalisch-chemischen Gesichtspunkten gemacht sind, ebenso viel Bedeutung beizumessen, als bisher den Störungen im Stoffwechsel der organischen Substanzen. Manche klinisch-experimentellen Studien geben in der Tat diesem Umschwunge in den Anschauungen über die Bedeutung der Salze Nahrung. Ich verweise in dieser Hinsicht auf die von den Pädiatern den Salzen und speziell den Milchsalzen beigemessene hohe Bedeutung für die Ernährung, vor allem auf den bekannten Milchaustauschversuch von L. F. Meyer[1]). Ich verweise auf die nachweislichen Beziehungen zwischen den verschiedenen spasmophilen Zuständen und der Zufuhr von Salzen, besonders von Kalksalzen in der Nahrung. Ferner ist zu erwähnen, dass nach den genauen Stoffwechselanalysen von Luithlen[2]) Kaninchen bei einseitiger Grünfutterernährung *Ca*- und *K*-reicher, *Na*-ärmer werden, bei Haferfütterung umgekehrt *Na* aufspeichern und *Ca* und *K* verlieren, und dass im Zusammenhang damit nach Luithlen die Hafertiere stärker zu entzündlichen Affektionen der Haut, nach H. Freund[3]) stärker zu Fieber disponiert sind. Aus den zum Studium der Brunnenkuren unternommenen Untersuchungen von Zuntz[4]) und seinen Schülern folgt weiter, dass namentlich bei Variation der in der Nahrung zugeführten Anionen (*Cl*, HPO_4, HCO_3) der respiratorische Quotient von Hunden sich deutlich ändert. Besonders augenfällig äussert sich sodann der Salzeinfluss auf den Stoffwechsel in dem so viel diskutierten, jetzt aber wohl sicher festgestellten „Salzfieber". Schaps[5]) berichtete zuerst über die Steigerung der Körpertemperatur speziell bei Säuglingen nach akuter Zufuhr kleiner Mengen Kochsalzlösung. Sodann wurde besonders durch L. F. Meyer[6]), H. Freund[7]), A. Bock[8]), Friedberger und Ito[9]) gezeigt, dass vor

[1]) Siehe zur Physiologie der Milchsalze auch H. Friedenthal, Münch. med. Wochenschr. 1911, 2385.

[2]) Luithlen, Wiener klin. Wochenschr. 1912 Nr. 18, Archiv f. exper. Path. 68, 209 (1912).

[3]) H. Freund, Archiv f. exper. Path. 65, 225 (1911).

[4]) Zuntz, Veröffentl. der Zentralstelle f. Balneologie 2, 39 (1913).

[5]) Schaps (unter Finkelstein), Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte, Stuttgart 1906.

[6]) L. F. Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 50, Deutsche med. Wochenschrift 1909 Nr. 5.

[7]) H. Freund, Archiv f. exper. Pathol. 65, 225 (1911), H. Freund und Grafe, ebenda 67, 55 (1911); H. Freund, ebenda 74, 311 (1913).

[8]) A. Bock (unter W. Heubner), ebenda 68, 1 (1912).

[9]) Friedberger und Ito, Zeitschr. f. Immunitätsf. 15, 303 (1912).

allem dem *Na* pyrogene Wirkung zukommt, und dass *Ca* als Antidot fungiert. Wenn auch die klinische Bedeutung wegen der Geringfügigkeit der Erscheinung bei mässiger Dosierung nur klein ist, so behält diese Reaktion doch auf alle Fälle ein hohes theoretisches Interesse[1]). Zu erwähnen ist hier des ferneren, dass nach L. F. Meyer[2]) auch die Wasserretention im Körper durch *Na*-Salze gesteigert, durch *Ca*-Salze eher gehemmt wird. Endlich sei auch noch an die schon vor langer Zeit von Bock und Hoffmann[3]) gefundene glykosurische Wirkung von Kochsalzinfusionen erinnert, welcher nach M. Fischer[4]) mit $CaCl_2$ entgegengewirkt werden kann. All dieses ist Anlass genug, von einem gleichzeitigen intensiven und extensiven Studium der kolloidchemischen und der biochemischen Salzwirkungen für die nächste Zeit reichlich Anregung und Förderung zu erwarten.

Zwölftes Kapitel.

Elektrische Vorgänge an physiologischen Membranen.

In den beiden vorangegangenen Kapiteln wurde untersucht, wie die physiologischen Eigenschaften von lebenden Zellen und Geweben sich verändern, wenn man die natürlichen elektrolytischen Lösungen, von denen diese umgeben sind, durch bestimmte andere elektrolytische Lösungen austauscht. Die Diskussion der Ergebnisse führte in den meisten Fällen zu der Auffassung, dass die beobachteten Abänderungen der Eigenschaften als die unmittelbaren Folgen von Veränderungen der Plasmamembranen von seiten der anders beschaffenen Elektrolyte anzusehen sind. In diesem Kapitel soll hauptsächlich erörtert werden, in welcher Weise erstens Konzentrationsänderungen der natürlichen Elektrolyte in der unmittelbaren Nachbarschaft der

---

[1]) Siehe dazu auch Weiland, Berliner klinische Wochenschrift 1908, 1309; Samelson, Monatsschr. f. Kinderheilk. **11**, 125 (1912); Bendix und J. Bergmann, ebenda **11**, 387 (1912) u. a.

[2]) L. F. Meyer, 26. Versammlung d. Ges. f. Kinderheilkunde, Salzburg 1909, ferner L. F. Meyer u. S. Cohn, Zeitschr. f. Kinderheilkunde **2**, 360 (1911); Schloss, ebenda **3**, 441 (1912).

[3]) Bock u. Hoffmann, Archiv f. Physiol. 1871, 550.

[4]) M. Fischer, Univers. of California Publ., Physiology **1**, 77 (1903) und **1**, 87, (1904), Pflügers Archiv **106**, 80 (1905).

Membranen infolge der Durchleitung eines elektrischen Stromes durch die Gewebe zustande kommen, und welche physiologischen Folgen diese Änderungen haben, und zweitens soll sozusagen die Umkehr dieser Vorgänge besprochen werden, nämlich wie in dem Gewebe infolge von Veränderungen der Membranen Verschiebungen der natürlichen Elektrolyte zustandekommen können, die mit dem Entstehen elektrischer Ströme verbunden sind. —

Leitung des elektrischen Stromes durch tierische Gewebe; die Polarisation und ihr Entstehen nach Nernst. Alle lebenden Gewebe leiten den elektrischen Strom, doch bieten sie ihm, wenn man von hochfrequenten Wechselströmen absieht, verhältnismässig grossen Widerstand dar. Dies rührt davon her, dass das Protoplasma aller Zellen, aus denen sich die Gewebe zusammensetzen, wenn es auch wahrscheinlich selbst einen einigermassen guten Leiter repräsentiert (siehe S. 379ff.), doch durch seine Hülle, die Plasmahaut, von der Stromleitung ganz oder richtiger fast ganz ausgeschlossen ist. Wir haben z. B. früher (S. 372) gesehen, dass sich im Blut die Blutkörperchen praktisch gar nicht an der Stromleitung beteiligen, dass vielmehr die Stromlinien zwischen den Blutzellen hindurchführen; oder man findet z. B., dass der Widerstand der Muskeln und Nerven in ihrer Längsrichtung erheblich geringer ist, als in ihrer Querrichtung, was wahrscheinlich im wesentlichen damit zusammenhängt, dass bei Querdurchströmung eines Muskels oder Nervs der elektrische Strom eine grössere Anzahl von den schlecht leitenden Membranen zu passieren hat, als bei Längsdurchströmung. Zu dieser Begründung für die geringe Leitfähigkeit der Gewebe passt gut, dass nach dem Tod der Widerstand sich sehr vermindert; die Plasmahäute werden alsdann durchlässig und sogar an erster Stelle für die Ionen durchlässig (siehe z. B. S. 67 und 493).

Es ist nun aber schon seit langer Zeit, hauptsächlich durch die Untersuchungen von E. du Bois-Reymond, bekannt, dass der Widerstand der Gewebe nicht bloss, wie bisher stillschweigend vorausgesetzt wurde, reiner Ohmscher Widerstand ist, sondern dass auch noch Übergangswiderstand hinzukommt, d. h. Widerstand, welcher speziell an den Durchgang des Stromes durch Grenzflächen gebunden ist. Seiner Natur nach handelt es sich um Übergangswiderstand durch Grenzpolarisation, d. h. um eine scheinbare Vergrösserung des Ohmschen Widerstandes durch Ausbildung einer gegenelektromotorischen Kraft der Polarisation an der Grenze zweier Phasen, — so wie etwa Schwefelsäure und daran angrenzendes Platin, durch die zusammen man einen Strom hindurchschickt, infolge der Grenzpolarisation zwischen Säure

und Metall einen grösseren Widerstand aufweisen, als man nach dem Widerstand, den jede Phase für sich aufweist, erwarten könnte. Dass es sich bei dem Gewebe um etwas ähnliches handelt, geht aus der zuerst von Peltier gemachten und häufig wiederholten Beobachtung hervor, dass man von einem stromdurchflossenen Gewebsstück unmittelbar nach Öffnung des „polarisierenden" Stromes einen „Polarisationsstrom" beziehen kann, gerade so, wie etwa von der Kombination Platin-Säure-Platin.

Es fragt sich nun nur, wie die Polarisationen in den Geweben zustande kommen, in denen die für alle bekannteren polarisierbaren Anordnungen charakteristischen Grenzen zwischen Leiter 1. und 2. Klasse, zwischen Metall und Elektrolyt, fehlen. Diese Frage, welche schon du Bois-Reymond vorlegte, ist erst neuerdings durch Nernst[1]) klargelegt worden.

Man denke sich in ein *U*-Rohr (Fig. 56) ein Lösungsmittel gefüllt, welches mit Wasser nicht oder nur beschränkt mischbar ist, z. B. Phenol. Über das Lösungsmittel wird in beiden Schenkeln des *U*-Rohrs Wasser geschichtet, von zwei seitlich angesetzten Gefässen her, welche ebenfalls mit Wasser gefüllt sind, kann Strom zugeleitet werden. Die seitlichen Gefässe dienen dazu, Produkte der Elektrolyse, welche an den Elektroden entstehen, von den Grenzflächen zwischen den zwei Lösungsmitteln fern zu halten. Auf die beiden Lösungsmittel sei ein Elektrolyt bis zum Gleichgewicht verteilt.

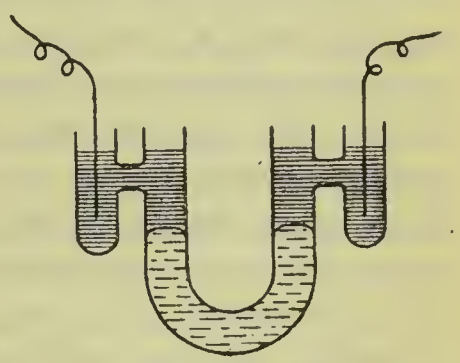


Fig. 56.

Der elektrische Strom, den man hindurchleitet, kann nun an sich innerhalb jeder der beiden homogenen Lösungsmittel im *U*-Rohr keine Unterschiede in der Konzentration des Elektrolyten erzeugen, wohl aber an den beiden Grenzflächen, vorausgesetzt, dass das Verhältnis der Ionengeschwindigkeiten, also die Überführungszahlen (S. 99) in den beiden Lösungsmitteln verschieden sind. Denn angenommen, die Überführungszahlen für Kation und Anion seien im Wasser gleich n_1 und $1 - n_1$, im zweiten Lösungsmittel n_2 und $1 - n_2$, und es sei $n_1 > n_2$, so werden, wenn der Strom von links nach rechts das *U*-Rohr passiert, beim Durchgang von 96540 Coulomb an die linke Grenzfläche n_1 Kationen heran- und n_2 Kationen von ihr wegtransportiert; es kommt

[1]) Nernst u. Riesenfeld Ann. d. Physik (4) 8, 600 (1902).

also an dieser Grenzfläche zu einer Vermehrung der Kationen um $n_1 - n_2$ Äquivalente; entsprechend wird dann die zweite Grenzfläche um $n_1 - n_2$ Äquivalente verarmen. Ferner werden der ersten Grenzfläche $1 - n_2$ Anionen zugeführt, $1 - n_1$ von ihr abgeführt, es nehmen also auch die Anionen um $n_1 - n_2$ Äquivalente an dieser Grenzfläche zu, während die zweite Grenzfläche wieder um ebenso viel verliert. Das Resultat der Stromdurchleitung sind also einander entgegengesetzte Konzentrationsänderungen des Elektrolyten an den beiden Flüssigkeitsgrenzflächen. Diese Konzentrationsänderungen sind allerdings nicht so gross, wie es den eben gemachten Angaben entspricht; denn es ist zu bedenken, dass die Kräfte der Diffusion einer Konzentrierung des Elektrolyten an bestimmten Stellen fortwährend entgegenwirken und auf einen Ausgleich hintendieren. Auf alle Fälle kommt es aber zu den örtlichen Konzentrationsverschiedenheiten, wie wir sie sonst als Stromeffekt nur von den Elektroden her kennen, an denen freilich noch Ionenentladung und Ausscheidung hinzukommt. An Elektroden erinnern die Grenzflächen aber auch dadurch, dass sie, wie die Grenzfläche zwischen Elektrode und Elektrolyt, Sitz elektromotorischer Kräfte sind[1]), welche teils von den Konzentrationsdifferenzen innerhalb des Systems herrühren, teils davon, dass im allgemeinen die beiden Ionen eines Elektrolyten verschiedene Verteilungskoeffizienten haben (S. 400); von diesen elektromotorischen Kräften durch Grenzpolarisation an der Grenze zweier Flüssigkeiten soll jedoch erst später genauer die Rede sein (siehe S. 569ff.). Auf jeden Fall ist durch die Versuche und Deduktionen von Nernst und Riesenfeld klar gelegt, wie man sich vorzustellen hat, dass in stromdurchflossenen Geweben auch bei Abwesenheit von Leitern erster Klasse sekundär-elektromotorische Kräfte der Polarisation zustande kommen, da in Gestalt der Membranen reichlich „zweite" Lösungsmittel vorhanden sind.

Auf einen anderen Modus der Grenzflächenkonzentrierung und der Grenzpolarisation komme ich nachher zu sprechen (S. 567).

Theorie der elektrischen Erregung von Nernst. Im Zusammenhang mit diesen Experimenten hat nun Nernst[2]) die Anschauung entwickelt, dass nichts anderes als die Änderungen in der Konzentration der natürlichen Elektrolyte, welche bei Durchleitung eines galvanischen Stromes durch ein lebendes Gewebe zustande kommen müssen, die unmittelbare Ursache

[1]) Über einen Nachweis solcher Kräfte siehe Cremer, Verhandl. d. Ges. deutsch. Naturforsch. u. Ärzte in Köln 2 (2), 523 (1909).

[2]) Nernst, Göttinger Nachrichten. Mathem. physik. Klasse 1899, Heft 1.

der Erregung durch den elektrischen Strom sein können, d. h. dass diese Konzentrationsänderungen, welche ihren Sitz an den Membranen haben, es sein müssen, welche die Kette weiterer Reaktionen auslösen, die man in summa als Erregungsvorgang bezeichnet.

Da sich nun die Konzentrationsänderungen, welche durch Ströme verschiedener Form zu erzeugen sind, berechnen lassen, so bietet sich, wie Nernst zeigte, die Möglichkeit, seine Theorie durch exakte Messungen zu prüfen. Es kann angenommen werden, dass immer dann Erregung durch den Strom eintritt, wenn der Strom an der gerade in Betracht kommenden Membran eben eine bestimmte Konzentrationsänderung, Steigerung oder Herabsetzung gegen die Norm, vollzogen hat. Will man diese Theorie der elektrischen Erregung beweisen, so muss man zeigen, dass Ströme, welche sich trotz verschiedener Stärke, Dauer, Form als Reize gleichwertig erwiesen, die gleichen Konzentrationsänderungen erzeugten.

Wir wollen nun daran gehen, die Versuche, welche bisher zum Beweise von Nernsts Theorie unternommen sind, zu besprechen, haben aber kurz die Ergebnisse der mathematischen und der Experimentalphysik über den Zusammenhang zwischen dem Verlauf eines elektrischen Stromes und der von ihm an einer Grenzfläche erzeugten Konzentrationsänderung vorauszuschicken. Uns interessieren hauptsächlich der Einfluss des Wechselstromes, des Gleichstromes und der Kondensatorentladung.

Polarisation durch Wechselstrom. Von E. Warburg[1]) wurde zuerst abgeleitet, dass, wenn man einen Wechselstrom von der Stärke $i = a \sin nt$, wo a die Amplitude, $\frac{n}{2\pi}$ die Periodenzahl bedeutet, durch eine sogenannte unpolarisierbare Elektrode leitet, die Konzentration des Elektrolyten an der Grenze zwischen Elektrodenmetall und Elektrolyt gegen ihren ursprünglichen Wert c_0 eine Änderung erfährt:

$$c - c_0 = \frac{av}{\sqrt{n}\sqrt{k}} \sin\left(nt + \frac{\pi}{4}\right);$$

darin bedeutet v die von einem Strom von der Dichtigkeit Eins transportierte Salzmenge und k die Diffusionskonstante des Salzes, gemäss deren Grösse die durch den Strom an die Elektrode herangeführte Salzmenge immer wieder in die Lösung zurückwandert. Bezeichnet man

[1]) E. Warburg, Wied. Ann. 67, 497 (1899).

nunmehr mit i die mittlere Stromstärke des Wechselstromes, mit m die Wechselzahl, so kann man auch setzen:

$$c - c_0 = K\frac{i}{\sqrt{m}};$$

die zur Erzeugung einer bestimmten Konzentrationsänderung $c - c_0 = A$ aufzuwendende Stromstärke ist also proportional der Wurzel aus der Wechselzahl: $A = K\frac{i}{\sqrt{m}}$ oder:

$$\frac{i}{\sqrt{m}} = \text{konst.}$$

Diese Gleichung ist mehrfach experimentell verifiziert worden, z. B. durch Wilke und Meyerhof[1]) in folgender Weise: Taucht man in eine Lösung, welche Chromi- und Chromationen enthält (Kaliumchromat + Chromalaun) Platin- oder Goldelektroden, so findet je nach der Richtung des Stromes an der Elektrode entweder Oxydation von Cr^{+++} zu $CrO_4^{=}$ oder Reduktion von $CrO_4^{=}$ zu Cr^{+++} statt, die Elektrode lädt sich dabei nach den jeweiligen Ionenkonzentrationen auf ein bestimmtes Potential, dieses Potential kann also als ein Mass der vorhandenen Ionenkonzentrationen dienen. Variiert man nun Stromstärke und Wechselzahl eines (annähernd sinusförmigen) Wechselstromes stets so, dass das Potential der Elektrode dasselbe bleibt, so zeigt sich, dass dafür Stromstärke und Wechselzahl in dem angegebenen konstanten Verhältnis $i = k\sqrt{m}$ stehen müssen[2]). Wilke und Meyerhof geben z. B. folgendes Protokoll:

m	i	$k \cdot 10^{-3}$
100	0·020	2·00
66·2	0·015	1·85
444	0·039	1·85
900	0·061	2·03
673	0·051	1·97
900	0·061	2·03

Für unsere speziellen physiologischen Zwecke, welche nachher verfolgt werden sollen, sind solche Versuche insofern von Bedeutung, als auch die polarisierbare Grenzfläche zweier verschiedener Lösungsmittel,

[1]) Wilke u. Meyerhof, Pflügers Arch. **137**, 1 (1910).

[2]) Siehe auch Bredig u. Kerb, Verhandl. des naturhistor. mediz. Vereins Heidelberg N. F. **10**, 23 (1909).

wie wir schon sahen, und wie später noch genauer auseinandergesetzt wird, Elektrodenfunktion hat.

Polarisation durch Gleichstrom. Für die Polarisation einer Elektrode durch Gleichstrom gilt nach Nernst, Sand[1]), Milner[2]) die Gleichung:

$$c - c_0 = vi\sqrt{\frac{t}{\pi k}};$$

darin haben die Bezeichnungen dieselbe Bedeutung wie früher. Soll also wiederum stets eine und dieselbe Konzentrationsänderung $c - c_0 = A$ an der Elektrode erzeugt werden, dies Mal durch Variierung der Stromstärke und der Stromdauer, so muss die Bedingung:

$$i\sqrt{t} = \text{konst.}$$

erfüllt werden. Diese Gleichung ist u. a. durch Sand[3]) verifiziert worden, indem er bei wechselnder Stromstärke diejenige Zeit feststellte, die nötig war, um an einer Kathode die Konzentration von *Cu*-Ionen bis auf den Wert 0 herabzusetzen, d. h. bis Wasserstoffentwicklung auftrat.

Polarisation durch Kondensatorentladung. Für die Konzentrationsänderung an einer Elektrode durch Kondensatorentladung endlich ist auf Anregung von Nernst durch A. Eucken[4]) der Ausdruck abgeleitet worden:

$$c - c_0 = 0{\cdot}541\ \frac{vV\sqrt{C}}{\sqrt{\pi wk}};$$

darin bedeutet V das Potential und C die Kapazität des Kondensators, w den Widerstand des Stromkreises. Soll also durch Veränderung von Spannung und Kapazität eine und dieselbe bestimmte Konzentrationsänderung $c - c_0 = A$ hervorgerufen werden, so ist der Gleichung zu genügen:

$$V\sqrt{C} = \text{konst.}$$

Auch dieser Fall ist experimentell untersucht. Bunzel[5]) benutzte als Elektrode, die durch Entladung des Kondensators polarisiert wurde, ein Kapillarelektrometer, dessen Ausschlag ein Mass für die jeweilige

[1]) Sand, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 651 (1901); auch Cottrell, ebenda **42**, 385 (1903).

[2]) Milner, Philos. Mag. Mai 1905.

[3]) Sand, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 651 (1901).

[4]) A. Eucken, Pflügers Arch. **123**, 454 (1908).

[5]) Bunzel (unter Nernst), Ann. d. Physik (4) **27**, 436 (1908).

Polarisationsänderung, also für die jeweilige Konzentrationsänderung an der Quecksilberoberfläche darstellt; es zeigte sich bei Anwendung genügend schwacher Ströme, dass zur Erzeugung eines bestimmten Ausschlages die Bedingungen der genannten Gleichung erfüllt sein mussten.

Stellen wir schliesslich noch einmal die drei für die Praxis der Konzentrationsänderungen durch Polarisation in Betracht kommenden Gleichungen zusammen:

$$\frac{i}{\sqrt{m}} = k,\ i\sqrt{t} = k,\ V\sqrt{C} = k,$$

oder setzen wir dafür:

$$\frac{i^2}{m} = k,\ i^2 t = k,\ V^2 C = k,$$

so ergibt sich ein innerer Zusammenhang für die unabhängig voneinander entwickelten Ausdrücke insofern, als nach Hermann[1]) zur Hervorrufung einer bestimmten Polarisation bestimmte Quanta elektrischer Energie aufzuwenden sind; denn die Ausdrücke für die Energie einer Wechselstromperiode, für die Energie des Gleichstroms und für die Energie eines geladenen Kondensators sind: $\frac{wi^2}{m}$, wi^2t und $\frac{V^2C}{2}$.

Gehen wir nun an die Prüfung der Nernstschen Theorie der Erregung. Im voraus ist zu sagen, dass Nernst ausdrücklich die von ihm angegebenen Gesetze als Gesetze der Momentanreizung bezeichnet hat, für Zeitreize gelten sie nicht; die Gründe dafür werden wir zu erörtern haben, sobald wir überhaupt die Gültigkeitsgrenzen der Erregungsgesetze besprechen.

Erregung durch Wechselstrom. Nach der Theorie für die Polarisation durch Wechselstrom von sinusförmigem Verlauf ist zu erwarten, dass die jeweilig zur Erregung eben nötige Stromstärke proportional der Wurzel aus der Wechselzahl ist. Hochfrequente Wechselströme müssen also sehr geringen Reizwert haben, was mit der Beobachtung übereinstimmt, welche Nernst ursprünglich zum Ausgangspunkt seiner ganzen Betrachtungen machte, dass Teslaströme von erheblicher Stromstärke den menschlichen Körper passieren können[2]), ohne irgend eine Zuckung zu veranlassen. Zur Prüfung der Theorie sind ihrer Ableitung nach nur solche Versuche geeignet, in denen entweder reine Sinusströme verwendet sind oder unreine Sinusströme der Art, dass bei Änderung der Frequenz das Verhältnis der Amplitude der Grundschwingung zu denen der höheren Schwingungen

[1]) Siehe dazu: Hermann, Pflügers Arch. **127**, 172 (1909).

[2]) Siehe dazu Nernst, Wied. Ann. **60**, 600 (1897).

ungeändert bleibt[1]). Diesen Bedingungen entsprechen die Versuche von v. Kries[2]), sowie die Versuche von Nernst[3]) mit v. Zeynek, Barratt und Reiss. Als Beispiel für die Angemessenheit der Theorie gebe ich folgendes Protokoll nach Nernst und Barratt:

m	$i_{beob.}$	$i_{ber.}$	Diff.	$i / \sqrt{m} \cdot 10^3$
105	0·81	0·78	— 4·2 %	78
136	0·88	0·82	+ 4·6 %	75
785	2·16	2·21	+ 2·3 %	77
960	2·41	2·47	+ 2·9 %	77
2230	3·85	3·73	+ 3·1 %	81

$$i = 0{\cdot}079 \sqrt{m}.$$

Für sehr kleine und für sehr grosse Frequenzen ist die Theorie nicht zureichend. Die Unzulänglichkeit für sehr grosse Frequenzen hat Nernst mit dem Hinweis für wahrscheinlich erachtet, dass die zur Erregung im allgemeinen gerade zureichende Konzentrationsänderung wohl auch eine gewisse Zeit lang bestehen muss, um einen Effekt zu haben, dass demnach bei sehr frequenten Wechselströmen die reizfähigen Stromstärken wohl grösser sein müssen, als nach der gegebenen Theorie zu erwarten ist. In der Tat scheinen nach den Versuchen von v. Zeynek und v. Bernd[4]) schon Ströme von etwa 100000 Schwingungen pro Sekunde unwirksam zu sein[5]).

[1]) Nernst, Pflügers Arch. **122**, 286 (1908).

[2]) v. Kries, Verhandl. d. naturforsch. Ges. Freiburg **8**, 170.

[3]) Nernst u. v. Zeynek, Göttinger Nachr. Mathem.-physik. Klasse 1899, Heft 1; Nernst u. Barratt, Zeitschr. f. Elektrochem. 1904, 663; Reiss, Pflügers Arch. **117**, 578 (1907). — Siehe auch Einthoven, Pflügers Arch. **82**, 101 (1900). u. Wertheim-Salomonson, ebenda **106**, 120 (1904).

[4]) v. Zeynek und v. Bernd, Pflügers Arch. **132**, 20 (1910).

[5]) Siehe hierzu auch Wilke und Meyerhof, Pflügers Arch. **137**, 1 (1910). Man könnte übrigens hier wohl noch aus anderen Gründen Abweichungen des Erregungsverlaufes von der Nernstschen Gleichung bei frequenter Wechselstromreizung voraussehen. So ist es ja festgestellt, dass jede Erregung eines Nervs oder eines Muskels ein kurzes „Refraktärstadium" hinterlässt, innerhalb dessen verringerte Erregbarkeit oder Unerregbarkeit für einen zweiten nachfolgenden Reiz besteht. [Siehe z. B. Gildemeister, Pflügers Arch. **124**, 447 (1908); Levinsohn (unter Gildemeister) ebenda **133**, 267 (1910).] Auch bei der frequenten Reizung mit einem Wechselstrom sollte sich dies geltend machen. — Ferner ist es zu bedenken, dass jeder Einzelreiz, etwa durch Schliessung eines konstanten Stromes hervorgerufen, an Muskel und Nerv einen Erregungsvorgang auslöst, welcher einen bestimmten Rhythmus hat; d. h. man erhält bei Ableitung zu einem Kapillarelektrometer oder Saitengalvanometer eine oszillatorische Bewegung [siehe z. B. Garten, Ber. Kgl. säch. Ges. der Wissensch. Mathem. physik. Klasse **60**, 85 (1908), u. Zeitschr. f. Biol. **52**, 534 (1909)].

Auch bei sehr geringer Wechselzahl sind stärkere Ströme zur Erreichung der Reizschwelle nötig, als der aufgestellten Gleichung entspricht. Dies ist ebenfalls vorauszusehen. Alle drei Gleichungen für die Polarisation, welche vorher angegeben wurden, sind für den Fall abgeleitet, dass die beiden stromzuführenden Elektroden praktisch unendlich weit auseinanderstehen, oder — um auf unsere Verhältnisse zu übertragen — für den Fall, dass die beiden Grenzflächen des zwischen Wasser eingeschobenen zweiten Lösungsmittels unendlich weit auseinander stehen. Trifft das aber nicht zu, dann können die Vorgänge an einer Grenzfläche diejenigen an der anderen Grenzfläche stören. Es ist zu bedenken, dass, wenn der Strom an einer Grenze eine Konzentrationssteigerung des Elektrolyten erzeugt, er zu gleicher Zeit an der anderen eine Konzentrationssenkung vornimmt; beide Störungen suchen sich sofort durch Diffusion auszugleichen — wie schon S. 552 hervorgehoben wurde —, und zwar entlang von Konzentrationsgefällen, die bei unendlich grosser gegenseitiger Entfernung der Grenzflächen von jeder Grenzfläche bis zu einer in einem gewissen Abstand von ihr befindlichen Fläche reichen, in welcher die ursprüngliche Konzentration bestehen geblieben ist, während bei geringer gegenseitiger Entfernung eventuell ein Konzentrationsgefälle kontinuierlich bis an die andere Grenzfläche abfällt, demnach ein viel steileres Gefälle resultiert, so dass der Vorgang der Rückdiffusion, der der Polarisation stets entgegenwirkt, in diesem Falle verstärkt ist. Ob nun die beiden Konzentrationsgefälle an den beiden Grenzflächen voneinander getrennt bleiben oder ineinander übergehen, das hängt ausser von dem Abstand auch von der Stromdauer ab; je grösser die Dauer des Stromes, umso tiefer reicht jedes Gefälle in den Elektrolyten hinein, daher muss ein konstanter Strom sogar bei relativ grossem Abstand der Grenzflächen ein kontinuierliches Gefälle durch den ganzen Raum zwischen den Flächen hervorrufen. Hieraus folgt, dass, wenn die massgebenden Grenzflächen ziemlich eng stehen, wie es für physiologische Gebilde wohl zutrifft, und zu gleicher Zeit der Stromverlauf ein ziemlich langsamer ist, wegen der verstärkten Rückdiffusion relativ stärkere Ströme nötig sind, um die zur Erregung nötige Konzentrationsänderung zu bewirken. Man kann natürlich versuchen, auch diesen tatsächlichen Verhältnissen die Gleichungen für die Polarisation anzupassen, neuerdings ist namentlich von Hill[1]) ein solcher Versuch unternommen worden, wobei

[1]) A. V. Hill, Journ. of physiol. 40, 190 (1910). Siehe ferner Lapicque, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences 149, 871 (1909).

er zu ziemlich komplizierten Formulierungen kam; es wird davon noch die Rede sein.

Die „Akkommodation" des erregbaren Organs nach Nernst. Ausser auf diesen Grund für die im Verhältnis zur Theorie geringe Wirksamkeit von Wechselströmen kleiner Frequenz hat Nernst[1]) noch auf einen weiteren Umstand aufmerksam gemacht, welcher gerade so, wie der erstgenannte Grund, nicht bloss für die Reizung mit Wechselströmen, sondern für die Reizung mit einer beliebigen Stromform von Bedeutung ist. Wir wollen gleich das prägnanteste Beispiel zur Illustrierung dieser Verhältnisse wählen: es ist bekannt, dass man einen Strom in einen Nerven oder Muskel „einschleichen" lassen kann, ohne ihn zu erregen, während derselbe Strom bei raschem Anstieg zu seiner endlichen Intensität einen starken Reiz ausübt; da eine Polarisation auch beim Einschleichen des Stromes zustande kommen muss, so gibt die physikochemische Theorie für diese Tatsache, wie überhaupt für die im allgemeinen bestehende Überlegenheit der Momentanreize über die Zeitreize, keine Erklärung. Nernst hat deshalb die Hypothese eingeführt, dass die polarisatorische Konzentrationsänderung an den Membranen eine „Akkommodation" auslöst, d. h. eine Reaktion von relativ langsamem Verlauf, welche an sich die Reizschwelle erhöht, so dass der bei rascher Konzentrationsänderung sonst in der Membran ausgelöste Erregungsprozess nun bei langsamem Verlauf der Polarisation wegen der inzwischen sich vollziehenden Akkommodation erst bei einem höheren Grad der Konzentrationsänderung in Gang kommt. Was man sich spezieller unter dieser Akkommodation vorzustellen hat, ist bisher unklar; dazu ist aber später (S. 565) noch einiges zu sagen.

Erregung durch Stromstösse. Wir kommen nun zur Erregung durch einzelne Stromstösse. Nach der Theorie (S. 555) ist die jeweilig zur Erregung eben nötige Stromstärke eines konstanten Stromes umgekehrt proportional der Wurzel aus der Stromdauer. Zur Prüfung der Theorie geeignete Experimente sind hauptsächlich diejenigen von G. Weiss[2]). Lapicque[3]), Keith Lucas[4]) und Gildemeister und O. Weiss[5]). Wie weit Theorie und tatsächliches Verhalten zusammenstimmen, mögen zunächst folgende zwei Protokolle veranschaulichen:

[1]) Nernst, Pflügers Arch. **122**, 275 (1908); Zeitschr. f. Elektrochem. **14**, 545 (1908).

[2]) G. Weiss, Arch. ital. de biol. **35**, 1 (1901).

[3]) Lapicque, Journ. de physiol. et pathol. gén. 1907, 620; 1908, 601.

[4]) K. Lucas, Journ. of physiol. **35**, 310 (1907); **36**, 113 (1907); **37**, 459 (1908).

[5]) Gildemeister u. O. Weiss, Pflügers Arch. **130**, 329 u. 630 (1909).

Versuch von G. Weiss. Nerv-Muskelpräparat von Rana esculenta.

$t \cdot 10^6$	$i_{beob.}$	$i_{ber.}$	$i\sqrt{t}$
462	147	136	3·16
616	124	119	3·08
770	110	106	3·05
924	94	97	2·86
1232	81	84	2·84
1540	73	75	2·86
2310	62	61	2·98
3080	57	53	3·16

Versuch von Keith Lucas. Sartorius der Kröte.

$t \cdot 10^6$	$i_{beob.}$	$i\sqrt{t}$
170	1·29	0·0168
350	0·92	0·0172
520	0·75	0·0171
870	0·58	0·0171
1700	0·48	0·0198
3500	0·41	0·0243
5200	0·39	0·0281

In dem Versuch von G. Weiss findet sich die Theorie befriedigend verifiziert; in dem Versuch von K. Lucas ist sie durch das Ergebnis der Reizung mit kurzen Stromstössen vortrefflich bestätigt, aber bei länger dauernden Stromstössen versagt sie. Dies letztere abweichende Verhalten ist typisch. Es ist der eben merklich werdende Ausdruck der bekannten Tatsache, dass jeder länger dauernde konstante Strom, um reizend wirken zu können, stets eine gewisse, von seiner Dauer unabhängige Minimalstärke haben muss, während die Theorie verlangt, dass für $t = \infty$ $i = o$ ist, dass also zur Reizung mit länger dauernden Strömen Ströme zureichend sind, deren Stärke fast gleich Null ist. Nernst verweist auch gegenüber diesen Ergebnissen darauf, dass seine Gleichungen nur für Momentanreizung Geltung haben, und dass die relative Unwirksamkeit von Strömen etwas längerer Dauer, gerade so wie diejenige der Wechselströme kleiner Frequenz, auf Akkommodation beruhe; denn ein länger dauernder Stromstoss kann zwar auch bei geringerer Stromstärke dieselbe Konzentrationsänderung hervorrufen, wie ein kürzer dauernder von grösserer Stärke, aber es dauert länger, bis die gleiche Konzentrationsänderung entstanden ist, als bei dem kurzen Stromstoss, und in dieser Zeit „akkommodiert“ sich eben die Membran. Ausserdem kommt aber wohl auch hier wieder hinzu, dass die die mathematische Behandlung vereinfachende Grundannahme

einer erheblichen Distanz zwischen den einander gegenüberliegenden polarisierbaren Grenzflächen den Tatsachen vielleicht nicht entspricht.

Es wurde bereits der Versuch von Hill erwähnt, die Theorie von Nernst für die Polarisation einander nahe gegenüberstehender Membranen umzuformen; Hill kommt dabei zwar zu einer recht komplizierten Formulierung mit drei Konstanten, immerhin passt sich dieselbe gerade den Stromstossversuchen bis zu Strömen langer Dauer ganz vortrefflich an. Zudem gibt die Heranziehung bestimmter endlicher Entfernungen zwischen den polarisierbaren Membranen ein gewisses Verständnis für folgende Erscheinungen: die Gleichung $i\sqrt{t} =$ konst. versagt bei manchen erregbaren Teilen, wie z. B. den Nerven, meist bereits von etwa 0·003″ ab aufwärts, bei anderen dagegen, wie den glatten Muskeln, eventuell erst oberhalb 1″. Letztere passen sich also der Nernstschen Theorie besser an, als erstere. Man kann dies nun so deuten, dass bei den letzteren die polarisierbaren Membranen weiter auseinanderstehen als bei den ersteren, so dass die Konfluenz der beiden Konzentrationsgefälle an den beiden Grenzflächen nicht so leicht erfolgt (siehe S. 558). Dazu passt, dass nach den Versuchen von Keith Lucas[1]) die Nerven und ihnen in der Reaktionsweise ähnliche Objekte einerseits, die glatten Muskeln u. dgl. andererseits noch in einer anderen Beziehung differieren; nämlich während die Nerven zur Erregung stets eines relativ steilen (linearen) Stromanstiegs bedürfen, ist bei glatten Muskeln auch ein langsamer Stromanstieg als Reiz angemessen.

Diese Differenzen in der Erregbarkeit der verschiedenen Gewebe können indessen auch auf Verschiedenheiten in der Akkommodationsfähigkeit (im Sinne von Nernst) bezogen werden; der Nerv wäre dann als ein Objekt aufzufassen, das sich rascher einer Konzentrationssteigerung akkommodiert, so dass sie für ihn reizunwirksam wird, als der glatte Muskel (siehe auch S. 565).

Nach den Versuchen von Gildemeister und O. Weiss (l. c.) nimmt $i\sqrt{t}$ aber nicht nur bei grösseren t-Werten zu, sondern auch bei immer kleineren. Gildemeister und O. Weiss haben ihre Reizungen auf wesentlich geringere Dauer ausgedehnt, als die übrigen Autoren, sie sind bis auf 0·000012 Sekunden herabgegangen. Auch bei diesen kleinen Zeiten sind höhere i-Werte zur Erregung erforderlich, als die Theorie verlangt. Eine Erklärung kann für diese Abweichung aus den Nernstschen Anschauungen nicht hergeleitet werden.

---

[1]) K. Lucas, Journ. of physiol. **37**, 459 (1908).

Erregung durch Kondensatorentladung. Für die Erregung durch Kondensatorentladung verlangt die Theorie, wie wir sahen, dass Spannung und Kapazität stets in einem bestimmten Verhältnis: $V = \frac{\text{konst.}}{\sqrt{C}}$ stehen müssen, wenn der Schwellenwert des Reizes gerade überschritten sein soll. Der Theorie sind hauptsächlich Experimente von Hoorweg[1]), Cybulski und Zanietowski[2]), Hermann[3]) und Lapicque[4]) zugrunde zu legen. Ein Versuch nach Hoorweg nahm z. B. folgenden Verlauf:

$C(10^{-8}F.)$	$V_{beob.}$	$V_{ber.}$	$V\sqrt{C}$
20	9·0	9·0	40·
8	12·5	14·2	35·
5	16·0	18·0	36·
2	30·0	28·5	42·5
1·5	36·0	33·0	44·0
1	44·0	40·2	44·0

Der Verlauf ist also im grossen ganzen der Theorie konform. In anderen Versuchen ist freilich deutlicher, als gerade in dem hier zitierten, ausgeprägt, dass die Werte für $V\sqrt{C}$ ein Minimum durchlaufen; bei kleinen und bei grossen Kapazitäten sind also die aufzuwendenden Spannungen relativ zu hohe. Nach Eucken (l. c.) sind dafür folgende Gründe massgebend: von Lapicque ist gezeigt worden, dass bei grossen Kapazitäten (langsamen Kondensatorentladungen), wenn Erregung zustande kommt, dies schon geschieht, bevor die Entladung eine vollständige ist; es kommt also für die Erregung nicht die ganze Entladungszeit in Betracht, sondern nur die „Nutzzeit" (Hermann) und die zur Erregung verwendete Energie $\frac{V^2 C}{2}$ ist natürlich kleiner, als dem zugehörigen $V\sqrt{C}$-Werte entspricht. Zweitens wirken langsame Kondensatorentladungen in gewissem Masse schon wie „einschleichende" Ströme, setzen also die Akkommodation in Gang, welche die Reizschwelle in die Höhe treibt. Auf der anderen Seite wird bei kleinen Kapazitäten (raschen Kondensatorentladungen) die Entladungskurve rein physikalisch deformiert, so dass dadurch die Wirksamkeit der Entladung relativ verschlechtert wird. —

[1]) Hoorweg, Pflügers Arch. **52**, 87 (1892); auch ebenda **133**, 161 (1910) und Archives Teyler II, **12** (1909).

[2]) Cybulski u. Zanietowski, Pflügers Arch. **56**, 45 (1894).

[3]) Hermann, Pflügers Arch. **111**, 537 (1906) und **127**, 172 (1909).

[4]) Lapicque, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 615 und **63**, 37 (1907); Journ. de physiol. et pathol. **9**, 565 und 620 (1907).

Überblicken wir nun dieses Tatsachenmaterial im Zusammenhalt mit der zu seiner Beschreibung von Nernst entwickelten Theorie, so ist von vornherein zu sagen, dass hier für das Zustandekommen der Erregung durch den elektrischen Strom eine einheitliche Erklärung gegeben ist, welche durch ihre grossartige Einfachheit und durch die Anschaulichkeit ihrer physikalischen Voraussetzungen bestechend wirkt, und deren exakte Formulierung in einer in der Physiologie bisher wenig gewohnten Weise für eine erhebliche Zahl sehr verschiedenartiger Beobachtungen das Ergebnis einigermassen vorauszusagen gestattet. Freilich erscheint es erforderlich, die Theorie nach mehreren Richtungen den bestehenden physiologischen Verhältnissen noch genauer anzupassen[1]), wie Nernst selbst dies von vornherein sowohl bei der Behandlung sehr kurz dauernder elektrischer Ströme als auch namentlich bei der Erörterung der Zeitreize durch die Schaffung seines Begriffes der Akkommodation ausdrücklich betont hat. Darüber ist aber immer im Auge zu behalten, wieviel die Theorie in ihrer bisherigen klaren Fassung bereits geleistet hat, wie vortrefflich sie sich vielen dank der physikalischen Chemie neuerdings in der Physiologie gangbar gewordenen Vorstellungen anpasst, und welche Anregungen sie uns gibt. —

Kolloidzustandsänderungen durch Wechselstrom. Ich komme nun noch zu der Frage, ob sich schon darüber etwas sagen lässt, was durch die Nernstsche Konzentrationsänderung an den erregbaren Grenzflächen eigentlich angeregt wird, was für einen Prozess in den Membranen die Konzentrationsänderung auslöst. Über Vermutungen kommen wir hier vorläufig noch nicht hinaus. Immerhin sei zunächst darauf verwiesen, dass erstens durch die Untersuchung des Einflusses der Salze auf die Erregbarkeit der Gedanke nahegelegt wurde, dass die Erregbarkeitsänderung Hand in Hand geht mit einer Änderung der Membrankolloide, auf welche die Salze primär wirken (S. 473 ff., 484 und 496), und dass zweitens hieraus unter gleichzeitigem Hinweis auf später (S. 594 ff.) zu erörternde Versuche deduziert wurde, dass auch wohl der normale Erregungsvorgang von einer Kolloidzustandsänderung in der Plasmahaut begleitet sein dürfte. An diese Annahme wollen wir hier nun noch einmal anknüpfen. Unter den früher (S. 554) erwähnten Modellstudien zur Nernstschen Theorie von Wilke und Meyerhof[2]) finden sich auch folgende: Zu einer Eiweisslösung wird so viel $CuSO_4$ hinzugefügt, als

[1]) Siehe dazu besonders auch die Untersuchung von A. Eucken u. Miura, Pflügers Arch. **140**, 593 (1911); auch Keith Lucas, Proceed. Roy. Soc. Ser. B. vol. 85, 495 (1912).

[2]) Wilke u. Meyerhof, Pflügers Arch. **137**, 1 (1910).

gerade noch keine Fällung erzeugt, in dieser Lösung wird ein *Cu*-Faden als Elektrode ausgespannt, annähernd sinusförmiger Wechselstrom verschiedener Frequenz und Stärke hindurchgeschickt und unter dem Mikroskop beobachtet, wann durch Konzentrationssteigerung an der Elektrode Eiweissfällung eintritt. Das Nernstsche Gesetz $i = k\sqrt{m}$ zeigte sich erfüllt, wie z. B. folgende Tabelle zeigt:

m	i	$i/\sqrt{m} \cdot 10^{-3}$
37·7	0·0225	3·66
50·0	0·023	3·25
870	0·101	3·40
688	0·094	3·58

Ferner wurden Versuche der Art angestellt, dass Wechselstrom durch eine Membran aus Fischblase oder Goldschlägerhäutchen hindurchgeschickt wurde, welche eine Lösung von $MgCl_2 + CaCl_2 + HCl +$ Eiweiss von der gleichen Elektrolytlösung, aber ohne Eiweisszusatz trennte. Je nach Stärke und Frequenz des Stromes kommt es dann auch an solcher tierischen Membran zur Eiweissausscheidung, und wiederum decken sich die Ergebnisse ausreichend mit den Bedingungen des Quadratwurzelgesetzes, wie folgende Werte zeigen:

m	i	$i/\sqrt{m} \cdot 10^{-3}$
930	0·055	1·80
636	0·044	1·74
340	0.031	1·68
95	0·0175	1·80
91	0·0165	1·73

Diese Versuche am Modell[1]) sind wohl geeignet, der genannten Vorstellung Vorschub zu leisten, dass auch die Membranpolarisation bei der Erregung primär einen Kolloidvorgang auslöst; im speziellen wird man dann natürlich auch damit rechnen können, dass die Folge der Konzentrationsänderung nicht, oder nicht bloss, wie in den Versuchen von Wilke und Meyerhof, eine Ausscheidung von gelösten Kolloiden ist, sondern eine Veränderung der in der Membran und als Membran fixierten Kolloide.

Die Akkommodation als Kolloidvorgang. Auch dem Nernstschen Begriff der Akkommodation kann man vom Standpunkt der Kolloidfunktionen aus einen anschaulichen Inhalt geben. Nernst hat zwar die Hypothese einer chemischen Reaktion von relativ kleiner Geschwin-

[1]) Siehe auch Lapicque, Compt. rend. de la Soc. de Biol., Juli 1907.

digkeit, die durch die Polarisation innerhalb der Membran ausgelöst wird, als Grundlage der Akkommodation eingeführt, man kann sich aber davon auch folgendes Bild machen[1]): wir haben früher (S. 290 und 342) gesehen, dass eine und dieselbe Elektrolytmenge ganz verschiedenen Fällungswert hat, je nachdem ob man sie auf einmal in ein bestimmtes Quantum Kolloidlösung hineingibt oder langsam in kleinen Portionen; in letzterem Fall, wenn man — um gleich den entscheidenden Ausdruck zu gebrauchen — den Elektrolyten „einschleichen" lässt, fällt er das Kolloid weniger oder nicht aus, das Kolloid „akkommodiert" sich an die Elektrolyt-Konzentrationssteigerung. Ähnliches wird für Kolloidmembranen gelten und könnte die Erscheinungen der Akkommodation erklären.

Für diese Hypothese kann man folgendes anführen: Keith Lucas[2]) hat gefunden, dass ein Froschmuskel, welcher durch Stromstösse erregt wird, je nach bestimmten Umständen dem Nernstschen Gesetz sehr verschieden gut folgt, d. h., dass man in einem Fall bis zu relativ langen Stromdauern einen umso schwächeren Strom als Reiz verwenden kann, je länger die Stromdauer, in einem andern Fall schon nach viel kürzerer Durchströmungszeit beim Minimum der zur Erregung nötigen Stromstärke angelangt ist. So entspricht z. B. das Verhalten des Muskels unter I in der folgenden Tabelle viel besser der Nernstschen Theorie, als das Verhalten des Muskels unter III:

t	I (i nach 15′)	II (i nach 80′)	III (i nach 270′)
0·0155	310	420	420
0·032	225	322	340
0·050	200	305	330
0·080	175	297	330
0·121	160	290	330
∞	120	290	330

Dass der Muskel hier so verschieden reagierte, wurde von K. Lucas willkürlich dadurch bewirkt, dass er den Muskel mehr oder weniger lange der Wirkung einer *Ca*-haltigen physiologischen Kochsalzlösung aussetzte. Das Verhalten unter I entspricht einer nur 15′ währenden Einwirkung der *Ca*-haltigen Lösung, das unter II einer Einwirkung von 80′ auf den gleichen Muskel und das unter III einer Einwirkung von 270′. Im Sinne der früheren Ausführungen (S. 560 bis 561) zeigt also der Muskel bei I die schwächste, bei III die stärkste Akkommodation, bei I ist der Muskel mehr einem glatten Muskel vergleichbar, in den man einen Strom nur schwer einschleichen lassen kann, bei III ist er eher einem Nerven vergleichbar, bei dem das Einschleichen leichter gelingt. — Die Versuche von Keith Lucas wurden von E. Kahn[3]) mit einer anderen Methodik bestätigt. Kahn untersuchte, ähnlich wie

[1]) Höber, Zeitschr. f. Elektrochem. 15, 516 (1909); siehe auch Höber u. Gordon, Hofmeisters Beitr. 5, 432 (1904).

[2]) K. Lucas, Journ. of physiol. 37, 459 (1908).

[3]) E. Kahn (unter Gildemeister), Pflügers Arch. 143, 428 (1911).

Lucas, wie ein Muskel sich bei der Reizung verhält, wenn er einmal eine Zeitlang in einer kalkarmen, ein anderes Mal in einer kalkreichen Kochsalzlösung gelegen hatte. Als Reiz diente die Schliessung eines Stromes, bei dem die Steilheit des Stromanstiegs durch Einschaltung von Selbstinduktion variiert werden konnte; man konnte auf die Weise also den Strom mehr oder weniger einschleichen lassen. Es wurde nun untersucht, wie flach in jedem Fall der Strom ansteigen darf, damit er eben noch gerade so stark reizt, wie nach Ausschaltung der Selbstinduktion der plötzlich ansteigende Strom. Es zeigte sich, dass der kalkarme Muskel eine erheblich stärkere Abflachung der Stromanstiegkurve verträgt, als der kalkreiche Muskel, so wie es etwa die Fig. 57 ausdrückt; diese besagt, dass ein Normalmuskel noch eben gerade so gut auf den abgerundeten Strom AD anspricht, wie auf den rectangulären Strom ABF; dem Verhalten des kalkreichen Muskels entspricht dann die Kurve AC, dem des kalkarmen die Kurve AE. Dass gerade die Ca-Ionen hier sich wirksam

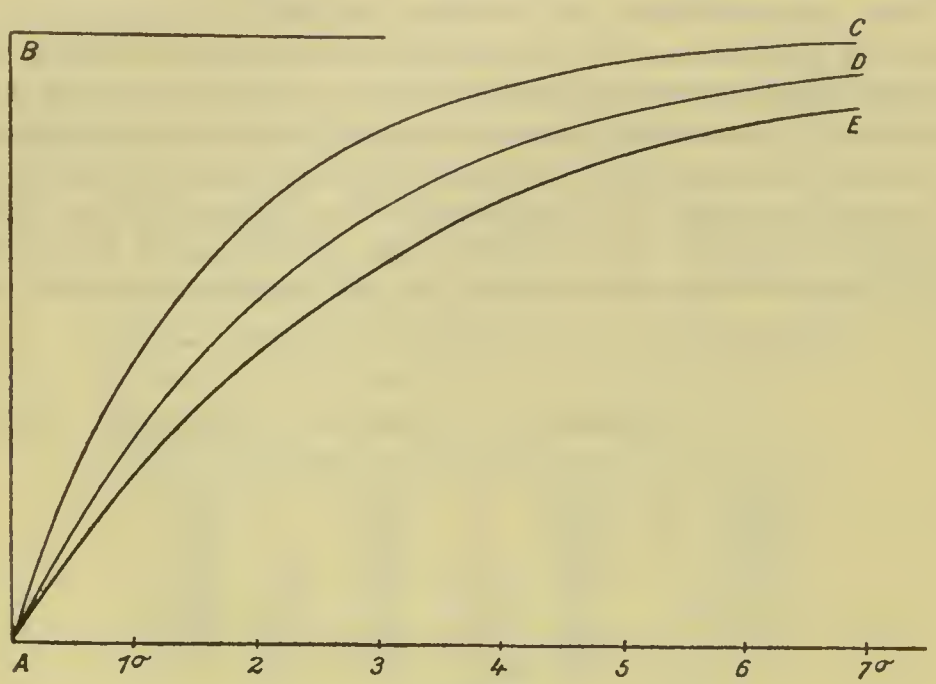


Fig. 57.

zeigen, ist mit der Kolloidhypothese der Akkommodation in bester Übereinkunft; denn nach unseren früheren Erfahrungen (S. 542 ff.) darf man sich ja vorstellen, dass das Kalzium die Membrankolloide stabilisiert, ihnen also das Vermögen erteilt, eher als sonst in dem Zustand, den sie gerade einnehmen, zu verharren und sich weniger leicht einer Zustandsänderung unterwerfen zu lassen. Je prompter eine Kolloidmembran aber jeder kleinen Konzentrationsänderung an ihrer Oberfläche mit einer Zustandsänderung ihrerseits folgt, je mehr sie also den Gleichungen der Grenzpolarisation entsprechen würde, umso weniger zeigt sie Akkommodationsvermögen im Nernstschen Sinne, umso weniger Hysteresis im kolloidchemischen Sinne (S. 343) oder umso weniger Stabilität nach dem hier gebrauchten Ausdruck.

Ob diese Überlegungen richtig sind oder nicht, das wird wahrscheinlich leicht durch Experimente zu entscheiden sein, in denen man die Erregbarkeit von Objekten untersucht, welche mit den verschiedensten Neutralsalzlösungen vorbehandelt sind. —

Ein zweiter Modus der Membranpolarisation. Es bleibt nun noch nachzutragen, dass neuerdings dem Nernst-Riesenfeldschen Schema der Grenzpolarisation (S. 551) ein zweites Schema von Bethe[1]) an die Seite gestellt wurde, welches, anscheinend von prinzipiell anderer Beschaffenheit, nicht weniger geeignet ist, uns das Zustandekommen von Konzentrationsänderungen an den Phasengrenzen in den organischen Geweben zu verdeutlichen, als das Modell von Nernst und Riesenfeld.

Wenn man mit unpolarisierbaren Elektroden einen konstanten Strom durch eine Natriumsulfatlösung schickt, in welche ein Diaphragma aus Gelatinegallerte, Kollodium, Agar-Agar, Eiereiweiss, Schweinsblase, Goldschlägerhäutchen oder Pergament eingeschaltet ist, das mit der Na_2SO_4-Lösung im Gleichgewicht steht, so wird nach Bethe die Lösung an der Grenzfläche, an der der Strom in die Membran eintritt, alkalisch, an der gegenüberliegenden sauer; man erkennt dies leicht, wenn man die Na_2SO_4-Lösung mit etwas Rosolsäure anfärbt. Dies Ergebnis ist insofern ein unerwartetes, als man bei der grossen Durchlässigkeit von Gelatinegallerte, Agar, geronnenem Eiweiss u. dgl. für Salze und bei der fast gleichmässigen Verteilung der Salze auf wässerige Lösung und Gallerte nicht ohne weiteres geneigt ist, diese Diaphragmen als zweite Lösungsmittel aufzufassen, an deren Grenzen nach Art der Nernst-Riesenfeldschen Systeme Konzentrationsänderungen irgendwelcher Ionen zustande kommen könnten. Andererseits ist freilich zu bedenken, dass, wie auch früher (S. 251 und 347) erwähnt wurde, das Verhältnis der Wanderungsgeschwindigkeiten mancher Ionen innerhalb einer Gallerte gegenüber dem Verhalten im Wasser sicherlich eine Änderung erfährt, und das ist ja nach Nernst und Riesenfeld die Grundbedingung für das Zustandekommen der Grenzflächenpolarisationen. Dennoch ist die Alkalisierung auf der Seite der Anode, die Säuerung auf der Seite der Kathode, die Bethe beobachtete, wohl auf etwas anderes zurückzuführen. Bethe und Toropoff geben nämlich erstens an, dass die Neutralitätsstörung auch an Diaphragmen aus festen porösen Stoffen, wie Kohle und Ton, zustande kommt, wo von Wanderung in der Membransubstanz nicht die Rede sein kann. Zweitens ist die Neutralitätsstörung an den Grenzen quantitativ verschieden je nach dem anwesenden Salz, insofern als die Wertigkeit der Ionen eine wesentliche Rolle spielt. Je höher die Wertig-

[1]) Bethe, VIII. internat. Physiologenkongress. Wien 1910; ferner Münch. mediz. Wochenschr. 1911, Nr. 3. Bethe und Toropoff, Zeitschr. f. physikalische Chemie 1914.

keit des Anions gegenüber der des Kations ist, umso stärker ist bei gleicher durchgeleiteter Elektrizitätsmenge die Abnahme der H^+-Konzentration an der Anode. Umgekehrt sinkt die Abnahme der H^+-Konzentration an der Anode, je mehr die Wertigkeit des Kations über die des Anions überwiegt. In einigen Fällen kann es dazu kommen, dass überhaupt keine Neutralitätsstörung zustande kommt, oder dass sogar der Ort der Alkalibildung von der Anodenseite auf die Kathodenseite hinübergeht. Die Störung in dem Sinn, dass auf der Seite des Stromeintritts alkalische, auf der Seite des Austrittes saure Reaktion zustande kommt, wird im allgemeinen von den Anionen in der Reihenfolge: Citrat$^{\equiv}$, $HPO_4^=$, $(COO)_2^=$, $SO_4^=$, J^-, Br^-, Cl^-, NO_3^- begünstigt, die Störung im entgegengesetzten Sinn von den Kationen in der Reihenfolge: $[Co(NH_3)_6]^{+++}$, La^{+++}, Ca^{++}, Ba^{++}, Mg^{++}, Na^+, Cs^+, K^+, Li^+, NH_4^+. Man sieht deutlich, welche Rolle die Wertigkeit spielt. Dies erinnert natürlich sofort an ähnliche Einflüsse der Salze bei der Adsorption und bei der Kolloidfällung (siehe S. 236 ff, 282 und 328), und dass in der Tat ein Zusammenhang damit besteht, dafür spricht auch die weitere Angabe von Bethe und Toropoff, dass je nach dem anwesenden Salz auch die Elektroendosmose, die Wasserverschiebung durch das Diaphragma hindurch (S. 234) verschieden gross ist; bei Gegenwart von Na_2SO_4 z. B. geht das Wasser in Richtung des positiven Stroms durch eine Gelatinemembran, bei Gegenwart von $La(NO_3)_3$ in Richtung des negativen Stroms. Ausgesprochen saure oder alkalische Reaktion verursacht natürlich gegensinnige Wasserbewegung. Genaue quantitative Untersuchungen lehrten aber, dass zu jedem Salz gegenüber einer bestimmten Membran eine bestimmte geringfügige H^+-Konzentration gehört, bei welcher weder Reaktionsänderung noch Wasserbewegung noch Änderung der Salzkonzentration an der Membran stattfindet; sind weniger H-Ionen anwesend, als diesem „Nullpunkt" entspricht, so steigt auf der negativen Seite der Membran die Konzentration an H^+ und an Salz und das Wasser bewegt sich mit dem positiven Strom; ist die H^+-Konzentration grösser, als dem Nullpunkt entspricht, so verlaufen die Erscheinungen umgekehrt. Die Lage des Nullpunktes wird mit steigender Wertigkeit von den Anionen mehr nach der sauren, von den Kationen mehr nach der alkalischen Seite verschoben.

Die Theorie dieser Vorgänge, welche nach dem Vorausgegangenen natürlich auf kapillarelektrischem Gebiet zu suchen ist, kann hier nicht näher erörtert werden. Aber Bethe schreibt mit Recht den Modellstudien in mehr als einer Richtung, nicht nur in der Richtung der Theorie der Erregung, eine Bedeutung für die Physiologie zu; sind ja H-

und *OH*-Ionen ganz besonders befähigt, chemische und physikochemische Veränderungen nach sich zu ziehen. —

Die bioelektrischen Ströme. Nachdem wir gesehen haben, wie der elektrische Strom in einem System mehrerer nicht miteinander mischbarer Flüssigkeiten elektrolytische Konzentrationsänderungen hervorruft, wollen wir nun den umgekehrten Vorgang betrachten, nämlich auf welche Weise in ebensolchen Systemen elektrolytische Konzentrationsdifferenzen Strom erzeugen. Wir werden damit zu den modernen Theorien der bioelektrischen Ströme kommen.

Die früheren Versuche, die Ruhe- und die Aktionsströme der Tiere und Pflanzen zu erklären, scheiterten an dem Umstand, dass die lebenden Gewebe ohne Leiter erster Klasse, nur mit Leitern zweiter Klasse elektromotorische Kräfte von einer Grösse zu erzeugen vermögen, wie sie sonst nur bei galvanischen Ketten, also aus Leitern erster und zweiter Klasse aufgebauten Elementen vorkommen. Wohl gibt es reine Flüssigkeitsketten ohne Leiter erster Klasse, die sich aus mehreren, nebeneinander befindlichen und zu einem Kreise geschlossenen wässerigen Elektrolytlösungen zusammensetzen, bei denen die elektromotorische Kraft aus der Summierung der einzelnen, an den Grenzen der Lösungen dank den verschiedenen Ionengeschwindigkeiten auftretenden Kontaktpotentiale resultiert. Aber die elektromotorischen Kräfte solcher Ketten sind sehr klein, zu klein, um die Kraft der Muskelströme, welche mehr als 0·08 Volt betragen kann, zu erklären, oder wenn sie grösser sind — wie z. B. in einer Kette, welche von Dolezalek und Krüger[1]) aus 35 % H_2SO_4 | 30 % $NaCH_3COO$ | 20 % $LiCl$ zusammengestellt ist, und welche 0·065 Volt hergibt —, so handelt es sich um Elektrolytkonzentrationen, wie sie am Aufbau der bioelektrischen Ketten nie beteiligt sein können. Speziell ist der Versuch gemacht worden, die bei der Tätigkeit und beim Absterben so häufig auftretende Säuerung zur Erklärung heranzuziehen, welche ja wegen der grossen Wanderungsgeschwindigkeit der Wasserstoffionen in der Tat dem Entstehen von diffusionselektromotorischen Kräften besonders Vorschub leisten kann. Aber es brauchte auch da ganz unverhältnismässig hohe Konzentrationen von Säure, um den Anforderungen der faktischen Verhältnisse mit der einfachen Nebeneinanderschaltung mehrerer wässeriger Lösungen zu genügen.

Diphasische Flüssigkeitsketten. Ganz anders verhalten sich die Flüssigkeitsketten, welche sich aus nebeneinandergeschal-

[1]) Dolezalek u. Krüger, Zeitschr. f. Elektrochemie 12, 669 (1906). Siehe hierzu auch Oker-Blom, Pflügers Arch. 84, 191 (1901).

teten Lösungen von Elektrolyten in verschiedenen, nicht miteinander mischbaren Lösungsmitteln aufbauen; sie geben auch bei niedrigen Elektrolytgehalten prinzipiell beliebig hohe elektromotorische Kräfte her und sind in jeder Beziehung geeignet, zu den in den lebenden Geweben obwaltenden Verhältnissen in Parallele gestellt zu werden.

Schon bei der Besprechung der Versuche von Nernst und Riesenfeld (S. 551) wurde darauf aufmerksam gemacht, wieso solche Systeme Sitz von elektromotorischen Kräften sein können. Erstens ist damit zu rechnen, dass die Ionen eines Elektrolyten verschiedene Verteilungskoeffizienten in bezug auf verschiedene Lösungsmittel haben (siehe S. 400); dadurch entstehen elektromotorische Kräfte, welche man mit Cremer[1]) als diphasische elektromotorische Kräfte, mit Haber[2]) als Phasengrenzkräfte bezeichnen kann. Zweitens erhalten die „zweiten" Lösungsmittel dadurch elektromotorische Bedeutung, dass die Ionen in ihnen andere Geschwindigkeiten haben, als in Wasser, vor allem auch Geschwindigkeiten, welche eventuell viel mehr untereinander differieren, als die Geschwindigkeiten der gewöhnlichen Neutralsalzionen im Wasser (siehe S. 101). Wir wollen mit der genaueren Erörterung dieses zweiten Umstandes beginnen[3]).

Diphasische Ketten mit grosser diffusionselektromotorischer Kraft. Fig. 58 stelle eine diphasische Flüssigkeitskette dar; die unschraffierten Teile bedeuten zwei wässerige Lösungen eines Elektrolyten mit den Konzentrationen c_1 und c_2, die schraffierten Teile sind Lösungen desselben Elektrolyten im zweiten Lösungsmittel, welche mit den angrenzenden wässerigen Lösungen im Verteilungsgleichgewicht sind, so dass $\frac{c_1'}{c_2'} = \frac{c_1}{c_2}$ ist. Zwischen den beiden wässerigen Elektrolytlösungen besteht dann die Potentialdifferenz $\pi_1 = 0{\cdot}0575 \frac{u-v}{u+v} \log \frac{c_1}{c_2}$ (S. 158). Im zweiten Lösungsmittel sind die Wanderungsgeschwindigkeiten u' und v', daher besteht an der Grenze seiner beiden Lösungen die Potentialdifferenz $\pi_2 = -0{\cdot}0575 \frac{u'-v'}{u'+v'} \log \frac{c_1}{c_2}$. Da die Phasengrenzkräfte ein-

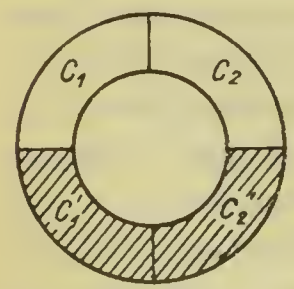


Fig. 58.

[1]) Cremer, Zeitschr. f. Biol. 47, 562 (1906); auch Nagels Handbuch der Physiologie IV, 858ff. (1909).

[2]) Haber u. Klemensiewicz, Zeitschr. f. physik. Chemie 67, 385 (1909).

[3]) Siehe dazu: Bernstein. Pflügers, Arch. 92, 521 (1902); Cremer, loc. cit.

ander entgegengesetzt gleich sind, so ist die gesamte elektromotorische Kraft der Kette:

$$\pi = 0{\cdot}0575 \left(\frac{u-v}{u+v} - \frac{u'-v'}{u'+v'}\right) \log \frac{c_1}{c_2}.$$

Setzen wir nun einmal einen extremen Fall an, nämlich dass v' nicht nur viel kleiner als u', sondern dass $v' = 0$ sei, so geht die eben genannte Gleichung über in:

$$\pi = -0{\cdot}0575 \cdot \frac{2v}{u+v} \log \frac{c_1}{c_2};$$

das ist aber genau dieselbe Gleichung, welche wir früher (S. 162) für Konzentrationsketten von der Art: $Ag \mid c_1 AgNO_3 \mid c_2 AgNO_3 \mid Ag$ erhalten haben.

Nun sind diese Konzentrationsketten galvanische Elemente, welche zwar auch im allgemeinen keine grossen elektromotorischen Kräfte aufweisen, wenn nicht gerade c_1 und c_2 sehr stark voneinander differieren; immerhin ist es hier vor allem zu beachten, dass wir auch ohne Leiter erster Klasse zu einer Konzentrationskette gekommen sind, die bei der gleichen Konzentrationsdifferenz die gleiche elektromotorische Kraft hat, wie eine gewöhnliche Konzentrationskette aus Leitern erster und zweiter Klasse. Der Grund hierfür und für die formale Übereinstimmung der Gleichungen ist klar. Wenn $v_1 = 0$ ist, dann übernimmt die Stromleitung durch die zweite Phase hindurch allein das Kation; an der einen Grenzfläche dieser Phase treten allein Kationen ein, an der anderen aus; diese Grenzflächen spielen also dieselbe Rolle, die sonst die Oberflächen der beiden durch eine metallische Leitung miteinander verbundenen Elektroden der gewöhnlichen Konzentrationsketten spielen[1]). Man kann die Sache aber auch noch unter einem anderen Gesichtspunkt betrachten: die zweite Phase verhält sich so, als ob sie ein „Ionensieb" wäre, welches allein für Kationen durchlässig, für Anionen undurchlässig ist. Auch dies lässt sich durch die gewöhnliche Konzentrationskette verbildlichen: die elektromotorische Kraft der Kette $Ag \mid c_1 AgNO_3 \mid c_2 AgNO_3 \mid Ag$ muss offenbar gleich sein der Kraft einer Kette: Kalomelelektrode $\mid c_2 AgNO_3 \mid Ag \mid c_1 AgNO_3 \mid$ Kalomelelektrode. Das als „Mittelleiter" eingesetzte Ag-Diaphragma verhält sich dann wie eine „kationenpermeable" Membran. Gerade so wäre danach die beschränkte Durchlässigkeit des als Membran fungierenden zweiten Lösungsmittels als die eigentliche Ursache für die Betätigung

[1]) Siehe hierzu S. 99 u. 159.

der beschriebenen diphasischen Flüssigkeitskette als einer echten galvanischen Kette anzusprechen, und Ostwalds schon vor langer Zeit[1]) geäusserte Vermutung, dass die rätselhaften bioelektrischen Phänomene in den Eigenschaften der halbdurchlässigen Membranen ihre Erklärung finden könnten, bestände in dieser Weise zu Recht. Die exquisite Durchlässigkeit für eine Ionensorte wäre allerdings nur ein Grenzfall unter den verschiedenen möglichen Fällen der wechselnden Beziehungen zwischen Lösungsmittel und Gelöstem[2]).

Einem realen Fall, in dem wesentlich die Geschwindigkeit des Kations einer Konzentrationskette innerhalb der Membran stark herabgesetzt wurde, sind wir schon früher (S. 251) begegnet. Nach Cybulski und Dunin-Borkowski[3]) steigt z. B. die elektromotorische Kraft einer Kette: H_2 | 0·1-norm. *HCl* | 0·01-norm. *HCl* | H_2 von 0·02 Volt auf 0·0635 Volt, wenn man zwischen die beiden Salzsäuren ein Diaphragma aus Gelatine einschiebt. Da die beiden Elektrodenpotentiale ungeändert bleiben, so beruht die Änderung der Kraft der Kette natürlich auf einer Änderung des Diffusionspotentialsprungs zwischen den beiden Säuren; die Rechnung ergibt, dass der Diffusionspotentialsprung von + 0·0395 Volt auf —0·0045 Volt sinkt, d. h. die relative Wanderungsgeschwindigkeit des sonst an Geschwindigkeit weit voranstehenden *H*-Ions ist geringer geworden, als die Geschwindigkeit des *Cl*-Ions. Von Parnas ist dies, wie wir sahen, in recht einleuchtender Weise auf die Festlegung der *H*-Ionen an die Gelatine, also auf die Bildung komplexer „Albuminiumionen“ (S. 142) bezogen worden, wenn auch noch andere Faktoren bei der Änderung des Potentialsprungs mitwirken mögen (S. 252). Zur Repräsentation physiologischer Verhältnisse ist das Modell von Cybulski und Dunin-Borkowski insofern nicht besonders günstig, als die Einschaltung des Diaphragmas in diesem Fall zu keiner Steigerung, sondern zu einer Verringerung des Potentialsprungs zwischen den Lösungen führt.

---

[1]) W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **6**, 71 (1890).

[2]) Siehe hierzu: Nernst, Pflügers Arch. **122**, 306 (1908); auch Zeitschr. f. physik. Chemie **6**, 36 (1890); ferner Haber u. Klemensiewicz, loc. cit. S. 387.

Es ist von Interesse, dass der genannte Grenzfall in Versuchen von Georg Meyer (unter E. Warburg) [Wied. Ann. **40**, 244 (1890)] realisiert erscheint, in denen Ketten aus Natriumamalgam von verschiedener *Na*-Konzentration und Glas von der Form c_1Na | Glas | c_2Na untersucht wurden; die Stromleitung durch das Glas sollen dabei allein die *Na*-Ionen übernehmen. Siehe auch die Ketten von Cremer, loc. cit.

[3]) Cybulski u. Dunin-Borkowski, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie 1909, 660. Siehe besonders auch Bein, Zeitschrift für physikal. Chemie **28**, (1898).

Auch unter der Voraussetzung der Verteilung zweier Elektrolyte statt eines auf die zwei Lösungsmittel einer diphasischen Flüssigkeitskette kann man sich prinzipiell das Zustandekommen beliebig hoher elektromotorischer Kräfte auch bei niedrigen Elektrolytkonzentrationen klar machen (Cremer, loc. cit.). Bedeuten z. B. in der Fig. 59 c_1^{I} und c_1^{II} zwei verschiedene Elektrolyte I und II, von denen jeder in wässeriger Lösung in derselben Konzentration c_1 vorhanden ist, während c_2^{I} und c_2^{II} die entsprechenden einander gleichen Konzentrationen in dem zweiten Lösungsmittel bedeuten sollen, so ist nach S. 158 das Kontaktpotential zwischen den beiden wässerigen Lösungen $\pi_1 = 0{\cdot}0575 \log \frac{u_1 + v_2}{u_2 + v_1}$, zwischen den anderen beiden Lösungen $\pi_2 = 0{\cdot}0575 \log \frac{u_1' + v_2'}{u_2' + v_1'}$. Nun ist π_1 gewöhnlich klein; kompensieren auch die beiden Phasengrenzkräfte wiederum einander, so kommt es allein auf π_2 an. π_2 kann aber jeden beliebigen Wert haben, wenn man entsprechende Unterschiede in den Wanderungsgeschwindigkeiten innerhalb des zweiten Lösungsmittels annimmt, wenn man z. B. u_2' und v_1' annähernd gleich Null setzt.

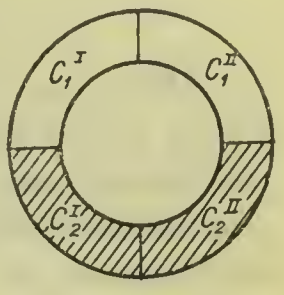


Fig. 59.

Diphasische Ketten mit grossen Phasengrenzkräften. Wir wollen nun den anderen Fall genauer erörtern, in dem weniger die Ionengeschwindigkeiten und die damit zusammenhängenden diffusionselektromotorischen Kräfte, als die Phasengrenzkräfte, die bisher vernachlässigt wurden, eine Rolle spielen. Ein solcher Fall ist nach Haber (loc. cit.) der folgende: ein Elektrolyt sei auf zwei nicht miteinander mischbare Lösungsmittel der Art verteilt, dass im ersten Lösungsmittel das Produkt der beiden Ionenkonzentrationen konstant, im zweiten Lösungsmittel die Konzentrationen der beiden Ionen einander gleich und konstant seien. Der Fall ist nach Haber etwa durch die Zusammenstellung zu realisieren:

wässerige alkalische Lösung | Eis (oder Benzol oder Glas) | wässerige saure Lösung.

Der massgebende Elektrolyt ist darin das Wasser. In den beiden wässerigen Lösungen ist auch bei grosser Verschiedenheit von $[H^+]$ und $[OH^-]$ doch $[H^+].[OH^-] =$ konst. (S. 127 und 164). Die genannten zweiten Lösungsmittel Eis, Benzol, Glas sind Lösungsmitel für Wasser,

wenn auch sehr schlechte Lösungsmittel, und es ist anzunehmen, dass in ihnen $[H^+] = [OH^-] =$ konst. ist. Die elektromotorische Kraft eines solchen Systemes ist dann gleich:

$$\pi = RT \ln \frac{[H^+]_s}{[H^+]_a}$$

wo $[H^+]_s$ und $[H^+]_a$ die Wasserstoff- bzw. Hydroxyl-Ionenkonzentration in der sauren und in der alkalischen Lösung bedeutet. Diese elektromotorische Kraft ist die Summe der beiden Phasengrenzkräfte, eine diffusionselektromotorische Kraft in der zweiten Phase kommt hier, im Gegensatz zu den vorher besprochenen Fällen, nicht in Frage. Der positive Pol des Systems liegt auf der Seite der alkalischen Lösung, der negative auf der der sauren Lösung.

Auch in diesen Versuchen können wir die zweite Phase als eine Membran mit beschränkter Permeabilität auffassen, ja sie entspricht, wie Haber bemerkt, sogar genau dem Typus der semipermeablen Membran, da sie für Wasser permeabel ist, dagegen impermeabel für die Säure und das Alkali oder höchstens permeabel für deren undissoziierte Moleküle.

Berechnet man nun nach der angegebenen Gleichung die elektromotorische Kraft des Systems in ihrer Abhängigkeit von dem jeweiligen H^+-Gehalt in den wässerigen Phasen, so erhält man die Kurve Fig. 60. Daraus ist zu ersehen, dass in der Gegend des Neutralpunktes schon ganz geringfügige Änderungen der Reaktion die elektromotorische Kraft erheblich verändern, dass, wenn beispielsweise die eine wässerige Lösung neutral ist, und die Reaktion der anderen nur um weniges (um 2—3 Zehnerpotenzen) vom Neutralpunkt abweicht, schon Kräfte von mehreren Zehntelvolt resultieren.

Die Versuche von Haber und Klemensiewicz mit Glas, Benzol oder Toluol als Diaphragma haben die Formel bestätigt[1]). Dennoch ist es fraglich, ob die von Haber gegebene Theorie der Kette das Richtige trifft. Denn von v. Elissafoff und Freundlich[2]) ist gezeigt worden (s. auch S. 241), dass der Potentialsprung an der Grenze von Glas und wässeriger Lösung nicht bloss von H^+ und OH^-, sondern auch — und zum Teil in noch grösserem Masse — von anderen Ionen beeinflusst wird; es kommt dabei auf deren Adsorbierbarkeit an. Daher verringern z. B. mehrwertige Kationen und die Kationen mancher or-

[1]) Siehe auch Cremer, Zeitschr. f. Biol. **47**, 1 (1906).

[2]) v. Elissafoff (unter Freundlich), Zeitschr. f. physik. Chem. **79**, 385 (1912).

ganischer Basen, wie der Farbbasen, den Potentialsprung an der Grenze Glas—Wasser besonders stark.

In die gleiche Kategorie von diphasischen Ketten mit Phasengrenzkräften als wesentlichen elektromotorischen Kräften gehören anscheinend die neuerdings von Beutner[1]) beschriebenen Ketten. Beutner verwendete als zweite Phase eine mit Wasser nicht mischbare organische Base oder Säure, z. B. als Base o-Toluidin, Anilin, Methylanilin oder Naphthylamin, als Säure Salicylsäure gelöst in Salicylaldehyd, Benzoesäure

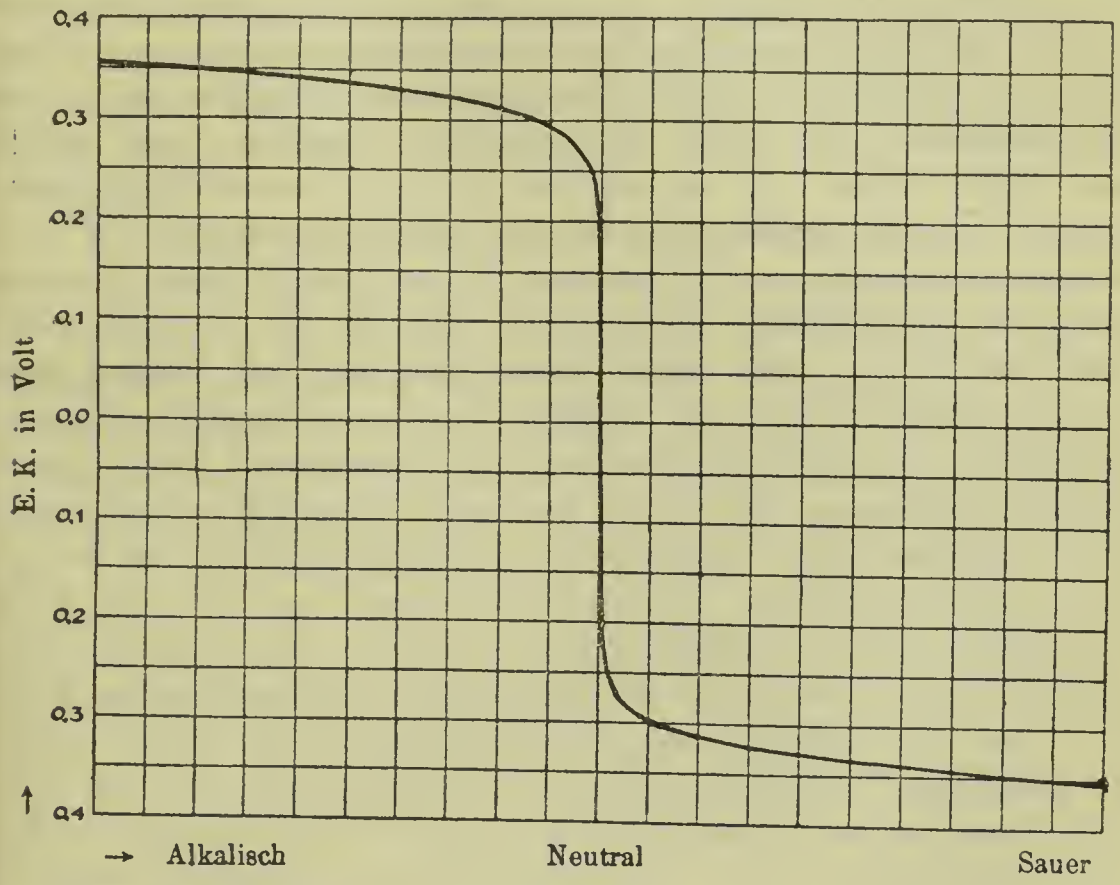


Fig. 60.

gelöst in Benzaldehyd, Amylacetat, das infolge von Verseifung etwas Essigsäure enthält, u. a. Die gemessenen Ketten waren folgendermassen zusammengestellt:

Hg, HgCl | 0·1-mol. *KCl* | II. Phase | *x*-mol. Salz | 0·1-mol. *KCl* | *HgCl, Hg*

Mit Salicylaldehyd als zweiter Phase, rechts angrenzend an *KCl*, *NaCl* oder $CaCl_2$ wurden dann z. B. folgende elektromotorische Kräfte, ausgedrückt in Millivolt, gemessen:

[1]) R. Beutner, Americ. Journ. of physiology **31**, 343 (1913); Journ. of Americ. Chem. Soc. **35**, 344 (1913); Transact. Americ. Electrochem. Soc. **23**, 401 (1913); Zeitschr. f. Elektrochemie **19**, (1913); auch Biochem. Zeitschr. **47**, 73 (1912).

Molengehalt	KCl	$NaCl$	$CaCl_2$
$^1/_{10}$	0	+ 16	+ 37
$^1/_{50}$	+ 24	+ 38	+ 54
$^1/_{250}$	+ 54	+ 64	+ 82
$^1/_{1250}$	+ 89	+ 90	+ 100
$^1/_{6250}$	+ 130	+ 124	+ 124

Die elektromotorischen Kräfte sind also umso grösser, je verdünnter die Salzlösung. Vergleichen wir nun mit Beutner diese Ketten etwa mit der Seite 571 genannten Konzentrationskette in bezug auf Silberionen, so spielt die 2. Phase genau die Rolle des Silberdiaphragmas als Mittelleiter; wie dieses in beidseitiger Berührung mit $AgNO_3$ nach beiden Seiten hin als eine für Ag-Ionen „reversible Elektrode" (S. 160) fungiert, gerade so wirkt die Salicylaldehydphase bei beidseitiger Angrenzung an KCl wie eine in bezug auf K-Ionen reversible Elektrode, bei Berührung mit $NaCl$ wie eine für Na^+ reversible Elektrode, und so fort; kurz durch Einschaltung der Salicylaldehydphase wird die Kette zu einer für beliebige Kationen reversiblen Konzentrationskette. Ja die Vergleichbarkeit geht anscheinend bis zu quantitativen Beziehungen. Die Summe der beiden Potentiale an der Grenze des Mittelleiters muss nämlich, wenn die Konzentrationen der benachbarten Salzlösungen im Verhältnis 1 : 5 stehen, nach Nernst gleich $\pi = 0{\cdot}0575 \log {}^5/_1 = 40$ Millivolt sein; und nach Beutner tendiert auch wirklich, wie die Tabelle zeigt, die Differenz der elektromotorischen Kräfte der Ketten bei Variierung der KCl-Konzentrationen um das Fünffache mit steigender Verdünnung mehr und mehr gegen den Wert 40 Millivolt. Wenn das bei den anderen Salzen nicht in gleichem Mass der Fall ist, so liegt das zum Teil daran, dass ausser den Elektrodenpotentialen auch das Diffusionspotential gegen die 0·1 mol. KCl-Lösung der Kalomelelektrode in Betracht kommt, welches, wenn KCl der Elektrolyt ist, dessen Konzentration variiert wird, wegen der Gleichheit der Ionengeschwindigkeiten von K^+ und Cl^- gleich Null ist, und ferner liegt es daran, dass die verschiedene Dissoziation der Elektrolyte in Rechnung zu ziehen ist.

Ersetzt man nun die säurehaltige Salicylaldehydphase durch eine basenhaltige Phase, so findet man wieder ein gesetzmässiges, aber anderes Verhalten. Die folgende Tabelle (S. 577) bezieht sich auf Ketten, in denen Toluidin den „Mittelleiter" bildet.

Hier wächst also die elektromotorische Kraft der Ketten wiederum mit der Verdünnung, aber in entgegengesetzter Richtung, als vorher. Die Toluidinphase verhält sich also wie ein Paar von Elektroden, welche

Molengehalt	KCl	$NaCl$	$CaCl_2$	KNO_3
$^1/_{10}$	— 0	— 0	— 0	+ 60
$^1/_{50}$	— 19	— 22	— 25	+ 32
$^1/_{250}$	— 49	— 55	— 51	— 3
$^1/_{1250}$	— 72	— 87	— 85	— 31
$^1/_{6250}$	— 94	— 109		— 71

inbezug auf beliebige Anionen reversibel sind. Ähnlich wie Toluidin wirken die anderen genannten organischen Basen, ähnlich wie Salicylsäure in Salicylaldehyd die anderen genannten sauren Systeme. Ist die zweite Phase dagegen weder sauer noch basisch, besteht sie also z. B. aus Amylalkohol, Benzylalkohol, *o*-Kresol oder -Naphthol, so ist die Kette unwirksam.

Auf Grund dieser und einiger weiterer Versuche, die hier nicht alle beschrieben werden können, gibt Beutner folgende Deutung:

Wenn z. B. Salicylaldehyd-Salicylsäure die zweite Phase, *KCl* das beiderseits angrenzende Salz ist, so geht letzteres praktisch gar nicht in die zweite Phase, wohl aber werden von dem sich bildenden salicylsauren Kali merkliche Mengen in die zweite Phase übertreten, weil es als organisches Salz löslicher in dem organischen Lösungsmittel ist, als *KCl*, löslicher auch, als die ebenfalls entstehende Salzsäure. Daher kommen an den beiden Grenzflächen der zweiten Phase Phasengrenzkräfte zustande, welche nicht bloss von der Verteilung von K^+ und Cl^- nach ihren spezifischen Verteilungskoeffizienten abhängig sind (s. S. 400), — wäre das der Fall, dann würden die Phasengrenzkräfte, ganz unabhängig von den absoluten Konzentrationen von *KCl* in den wässerigen Lösungen, einen bestimmten Wert haben, die beiden Potentiale an den beiden Grenzflächen wären entgegengesetzt gleich und höben sich auf — sondern indem sich durch chemische Reaktion ein organisches Kalisalz bildet, das eine gewisse Löslichkeit in der zweiten Phase hat, gewinnt die zweite Phase einen *K*-Gehalt, welcher weniger in Abhängigkeit von dem K^+-Gehalt der wässerigen Phase schwankt, als wenn es bloss auf Verteilung durch relative Löslichkeit ankäme. Es wird auf diesem komplizierteren Wege möglich, dass die zweite Phase sich ähnlich verhält, wie eine metallische Elektrode, die einen konstanten elektrolytischen Lösungsdruck hat, (s. S. 159), ähnlich also, wie eine reversible Elektrode, auf die die Formel von Nernst anzuwenden ist. In entsprechender Weise wird ein basischer Mittelleiter wie Toluidin durch seine chemische Affinität zu Anionen, durch Bildung von relativ löslichem Toluidinsalz zu einer Elektrode mit einem Lösungsdruck für Anionen.

Für diese Deutung führt Beutner u. a. folgende Versuche an, in denen als zweite Phase eine äquimolekulare Mischung von Toluidin und Salicylsäure, gelöst in dem indifferenten *o*-Kresol, zur Verwendung kam, in denen also die Ketten die Zusammensetzung hatten:

Hg, HgCl | 0·1 mol. *KCl* | Toluid.-Salicyls. | *x* mol. Salz | 0·1 mol. *KCl* | *HgCl, Hg*:

Molengehalt	*KCl*	Anilinchlorid	Anilinacetat
$^1/_2$		— 50	— 9
$^1/_{10}$	— 5	— 25	— 4
$^1/_{50}$		— 6	— 2
$^1/_{100}$	— 3		
$^1/_{1000}$	+ 1		

Diese Versuche lehren, dass im Gegensatz zu den vorher angegebenen Messungen die Variation der *KCl*-Konzentration fast ohne Einfluss auf die Grösse der elektromotorischen Kraft ist; das beruht nach Beutner darauf, dass durch die gegenseitige Neutralisierung von Toluidin und Salicylsäure die zweite Phase weder für K^+ noch für Cl^- Affinität hat. Auch die Änderung der Konzentration von Anilinacetat in der wässerigen Phase ist fast ohne Einfluss, weil in diesem Fall die zweite Phase zu beiden organischen Ionen Lösungsaffinität hat. Die Variierung der Konzentration beim Anilinchlorid führt dagegen zu der üblichen sprungweisen Zunahme der elektromotorischen Kraft mit der Konzentration, weil sich an der Phasengrenze Anilinsalicylat bilden kann, welches in der zweiten Phase löslicher ist, als das zugleich an der Phasengrenze entstehende Toluidinchlorid.

Mag diese Deutung nun richtig sein oder nicht, auf alle Fälle zeigen die Versuche, dass durch die Zwischenschaltung der organischen Lösungsmittel zwischen die verschiedenen Salzlösungen unter Umständen recht erhebliche elektromotorische Kräfte auftreten können. Beutner gibt z. B. an, dass die Kette: *Hg, HgCl* | 0·1 *KCl* | 0·1 *NaF* | Toluidin | 0·1 *KSCN* | 0·1 *KCl* | *HgCl, Hg* eine Kraft von 0·23 Volt, die vielleicht besonders gut auf physiologische Verhältnisse übertragbare Kette: *Hg, HgCl* | 0·1 *KCl* | Toluidin | 0·1 Na_2HPO_4 | 0·1 *KCl* | *HgCl, Hg* eine Kraft von 0·116 Volt liefert.

Von Interesse ist weiter, dass sich nach Beutner[1]) auch eine typische semipermeable Membran, die Niederschlagsmembran aus Ferro-

[1]) R. Beutner, Journ. of physical. Chem. **17**, 344 (1913).

cyankupfer wie die Salicylsäure-Salicylaldehyd-Phase, also auch wie ein metallischer Mittelleiter (S. 576) verhält. Ketten von der Konstruktion:

$$Hg, HgCl \mid 0{\cdot}1 \text{ mol. } KCl \mid K_4Fe(CN)_6 \mid CuSO_4 + x \text{ mol. Salz} \mid 0{\cdot}1 \text{ mol } KCl \mid HgCl, Hg$$

ergaben z. B. folgende Spannungen in Volt:

$^1/_{40}$ mol. $NaCl$	0·0285	diff. 0·0515
$^1/_{400}$ mol. $NaCl$	0·08	0·051
$^1/_{40}$ mol. $NaCl$	0·029	
$^1/_{80}$ mol. Na_2SO_4	0·031	

Steigerung der Kochsalzkonzentration um das Zehnfache ändert also den Wert der elektromotorischen Kraft um 0·0515 Volt, während der theoretische Maximalwert der Summe der beiden Phasengrenzpotentiale $\dot{\pi} = 0{\cdot}0575 \log. {}^{10}/_1 = 0{\cdot}0575$ sein würde (S. 576). Das Anion spielt hier bei dem kationenpermeablen Mittelleiter offenbar keine Rolle, da die Werte für $NaCl$ und Na_2SO_4 gleich sind.

Die Membrantheorien der bioelektrischen Ströme. Wir wollen nun darangehen, die eben gemachten Erfahrungen über die diphasischen Ketten auf die bioelektrischen Phänomene anzuwenden. Der Weg dafür ist durch die mehrfach vorgenommene Parallelisierung der zweiten Phase mit den beschränkt durchlässigen Membranen gewiesen, hinzu kommt die oft bemerkte Differenz in der Zusammensetzung der Zellen und der Zellmedien in bezug auf die Elektrolyte; so ist es denn nahegelegt, die Membranen zum Sitz der bioelektromotorischen Kräfte zu erklären.

Bernsteins Membrantheorie des Ruhestromes. Zum ersten Male ist diese Membrantheorie in brauchbarer Form von Bernstein[1]) aufgestellt worden, indem er Gedankengänge, ähnlich den auf S. 570 dargestellten, entwickelte. Danach kann man annehmen, dass, wenn z. B. der verletzte Muskel einen Ruhestrom produziert, welcher von einer unverletzten Stelle durch den äusseren Schliessungsbogen zur verletzten Stelle fliesst, so dass die unverletzte Oberfläche dem positiven, die verletzte Fläche dem negativen Pol eines galvanischen Elementes

[1]) Bernstein, Pflügers Arch. 92, 521 (1902); Elektrobiologie, Braunschweig 1912, Kap. 5ff. Ferner Brünings, Pflügers Arch. 100, 367 (1903); Oker-Blom, ebenda 84, 191 (1901); Cybulski, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie 1903, 622; Galeotti, Zeitschr. f. allg. Physiol. 6, 99 (1906); Tschagowetz, Zeitschr. f. Biol. 50, 247 (1907).

vergleichbar ist, dies darauf beruht, dass infolge der Veränderung der Wanderungsgeschwindigkeiten, die die in und um die Muskelfasern befindlichen Ionen innerhalb der Substanz der Plasmamembran erleiden, wesentlich der Durchtritt von Kationen vom Inneren der Muskelfasern durch die intakte Plasmahaut nach aussen ermöglicht ist. Das Schema Fig. 61 erläutert diese Verhältnisse, welche leicht auf das Schema der Fig. 59 (S. 573) zu reduzieren sind. Der schraffierte Teil der Figur repräsentiert die als zweite Phase fungierende Plasmahaut einer Muskelfaser, die gestrichelte Linie bedeutet die verletzte Stelle, an welcher die beiden wässerigen Phasen, Muskelinhalt und interfibrilläre Flüssigkeit, mit den Elektrolytkonzentrationen c_1^{I} und c_1^{II} zusammenstossen, der Pfeil gibt die Richtung des positiven Stromes an. Der Hauptsitz der elektromotorischen Kraft des verletzten Muskels ist also (siehe S. 571) die intakte Plasmahaut, ihre Aussenfläche entsendet Kationen, ihre Innenfläche nimmt Kationen auf, die Flächen verhalten sich also, wie die Grenzflächen von Elektroden, welche ebenfalls in den galvanischen Elementen der Hauptsitz der elektromotorischen Kraft sind (S. 159); die Verletzungsstelle, in welche früher, entsprechend der Alterationstheorie von Hermann, der wesentliche Potentialsprung verlegt wurde, ist nur Sitz eines relativ kleinen elektrolytischen Kontaktpotentials.

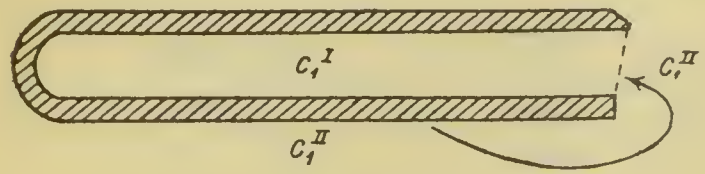


Fig. 61.

Membrantheorie des Ruhestroms und Thermodynamik. Bernstein hat seine Auffassung vom Wesen des Ruhestroms in der Weise auf ihre Richtigkeit zu prüfen versucht, dass er zusah, ob sie den Forderungen der thermodynamischen Theorie der galvanischen Elemente entspricht. Wir sahen, dass nach der Membrantheorie der verletzte Muskel einer Konzentrationskette vergleichbar ist, das heisst einer Kette, deren geleistete Arbeit nicht freie Energie einer chemischen Reaktion, sondern freie Energie eines einfachen osmotischen, in einem blossen Konzentrationsausgleich bestehenden Vorganges ist. Nach Helmholtz lässt sich der erste Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie durch die Gleichung formulieren:

$$U = A - Q,$$

wenn U die Abnahme der Gesamtenergie in einem System, A die geleistete äussere Arbeit, Q die aufgenommene Wärme bedeutet. Der

zweite Hauptsatz besagt dann für die Verwandelbarkeit von Wärme in äussere Arbeit, dass bei reversibler Überführung der Wärmemenge Q von der Temperatur $T + dT$ auf die Temperatur T die zu gewinnende Arbeit:

$$dA = Q\frac{dT}{T}$$

ist. Nach Helmholtz lassen sich beide Sätze vereinigen in die Fundamentalformel:

$$Q = A - U = T\frac{dA}{dT}.$$

Für den Fall, dass ein Vorgang ohne Leistung äusserer Arbeit verläuft, wie z. B. für den Fall einer chemischen Reaktion im Reagensglase, wird $U = -Q$, d. h. U ist die Wärmetönung der Reaktion.

Übertragen wir nun die Helmholtzsche Formel auf die Vorgänge in einem gewöhnlichen galvanischen Element, in dem eine chemische Reaktion zur Leistung äusserer, speziell elektrischer Arbeit E ausgenutzt wird, so gilt für das Element die Gleichung:

$$E = U + T\frac{dE}{dT}.$$

Wählen wir als Einheit der elektrischen Arbeit $E = \pi F$ diejenige Arbeit, durch welche bei der Spannung π 1 Grammäquivalent abgeschieden, also 1 F durch den Querschnitt transportiert wird (siehe S. 99), so wird $E = \pi$, und die Formel von Helmholtz besagt, dass die elektromotorische Kraft gleich der Wärmetönung plus dem Produkt aus absoluter Temperatur und Temperaturkoeffizienten der elektromotorischen Kraft ist.

Bei den Konzentrationsketten, bei welchen gar keine chemische Reaktion abläuft, ist nun offenbar $U = 0$, also gilt für sie:

$$\pi = T\frac{d\pi}{dT},$$

d. h. da der Temperaturkoeffizient annähernd eine Konstante ist[1]), so muss die elektromotorische Kraft der absoluten Temperatur proportional sein.

Diese Helmholtzsche Folgerung verwendete Bernstein zur Prüfung seiner Membrantheorie des Muskelstromes. Er brachte verletzte

[1]) Siehe Bernstein loc. cit. S. 529.

Froschmuskeln auf wechselnde Temperaturen T_1 und T_2 und prüfte, ob die Proportion $T_1 : T_2 = \pi_1 : \pi_2$ richtig ist. Es stellte sich heraus, dass wenigstens innerhalb des Temperaturintervalles von 0—18° der gewöhnlichen Skala die gemessenen Werte wirklich den Anforderungen der Theorie einigermassen Genüge leisten. Im Intervall von 18—32° sind die gefundenen elektromotorischen Kräfte etwas zu klein. Da es sich nicht um dauernde Beeinträchtigungen der Muskelsubstanz durch die höheren Temperaturen handeln kann, weil bei nachfolgender Abkühlung die theoretischen Werte wiedergefunden werden, so schliesst Bernstein, dass bei den höheren Temperaturen die Plasmahaut auch für Anionen merklich durchlässig wird, was nach den früheren Formulierungen eine Abnahme der elektromotorischen Kraft zur Folge haben muss.

Die Thermoströme von Muskeln und Nerven und die Membrantheorie. Die thermodynamische Theorie kann nach Bernstein[1]) auch noch in einer anderen Art zur Prüfung der Membrantheorie herangezogen werden. Nach den Betrachtungen auf S. 570 (zusammen mit S. 157) und nach den dort gemachten Voraussetzungen ist der Potentialsprung in der Membran gleich:

$$\pi' = kT\frac{u' - v'}{u' + v'} \log \frac{c_1}{c_2}$$

zu setzen. Wenn man nun einen unverletzten Muskel lokal erwärmt, so dass die erwärmte Stelle die Temperatur T_2, die unerwärmte die Temperatur T_1 hat, so muss ein „Thermostrom" entstehen, dessen elektromotorische Kraft:

$$\pi = k\left(T_2\frac{u_2' - v_2'}{u_2' + v_2'} - T_1\frac{u_1' - v_1'}{u_1' + v_1'}\right) \log \frac{c_1}{c_2}$$

ist, oder, wenn man annimmt, dass die Temperaturkoeffizienten der Wanderungsgeschwindigkeiten einigermassen gleich sind, so dass $\frac{u_1' - v_1'}{u_1' + v_1'} = \frac{u_2' - v_2'}{u_2' + v_2'}$ wird:

$$\pi = k(T_2 - T_1)\frac{u' - v'}{u' + v'} \log \frac{c_1}{c_2};$$

d. h. die elektromotorische Kraft dieser Thermoströme muss der Temperaturdifferenz proportional sein. Dies trifft nach Bernstein annähernd zu. Die Richtung dieser Thermoströme ist im äusseren Schliessungsbogen von der wärmeren zur kälteren Stelle.

[1]) Bernstein, Pflügers Arch. **131**, 589 (1910).

Ferner ist von Hermann gezeigt worden, dass die elektromotorische Kraft des Ruhestromes eines verletzten Muskels steigt, wenn man allein eine unverletzte Partie erwärmt, dass sie dagegen unverändert bleibt, wenn man allein die verletzte Stelle erwärmt. Wir wollen auch dies noch mit Bernstein kurz vom Standpunkt der Membrantheorie erörtern. Setzen wir die elektromotorische Kraft des Ruhestromes bei der Temperatur T_1 nach S. 571 unter der Annahme, dass $v' = 0$ ist, gleich:

$$\pi = k\left(T_1 - T_1\frac{u-v}{u+v}\right)\log\frac{c_1}{c_2}.$$

Erwärmt man nun eine unverletzte Stelle des Muskels von T_1 auf T_2, so geht die Gleichung über in:

$$\pi = k\left(T_2 - T_1\frac{u-v}{u+v}\right)\log\frac{c_1}{c_2};$$

erwärmt man dagegen die verletzte Stelle, so erhält man:

$$\pi = k\left(T_1 - T_2\frac{u-v}{u+v}\right)\log\frac{c_1}{c_2}.$$

Sind nun, wie anzunehmen, die Wanderungsgeschwindigkeiten u und v nicht sehr verschieden voneinander, nähert sich also der Quotient $\frac{u-v}{u+v}$ dem Wert 0, so ergeben die Gleichungen ohne weiteres das Resultat von Hermann, dass nur eine Erwärmung des unverletzten Teils von Einfluss ist.

Diese thermischen Untersuchungen samt ihrer theoretischen Ausdeutung harmonieren besonders gut mit dem Axiom der Membrantheorie, dass der Hauptsitz der elektromotorischen Kraft des Ruhestromes die Membran, bzw. das unverletzte Gewebe ist, und nicht die verletzten Partien, wie die Alterationstheorie voraussetzte; sie liefern damit zugleich in der alten Streitfrage der bioelektromotorischen Kräfte ein recht starkes Argument zugunsten der „Präexistenztheorie“[1]).

[1]) Siehe hierzu auch die Versuche über die zeitliche Entwicklung des Ruhestroms nach Durchquetschung mit Hilfe einer fallenden Schneide: Bernstein und Tschermak, Pflügers Arch. **103**, 67 (1904); Garton, ebenda **105**, 291 (1904); auch Abhandl. Kgl. sächs. Ges. d. Wiss., math.-physik. Klasse 26, 331 (1901); Bernstein, Pflügers Arch. **113**, 605 (1906); Garten, Zentralbl. f. Physiol. 1906, 673. Durch diese Versuche konnte bisher keine definitive Entscheidung zugunsten der Alterations- oder der Präexistenztheorie herbeigeführt werden.

Ähnlich, nur etwas komplizierter ist das Verhalten der Nerven, das von Verzár[1]) am Ischiadicus des Frosches untersucht wurde. Auch hier bekommt man, solange man in dem Temperaturintervall von 0^0—20^0 arbeitet und damit thermische Schädigungen der Nerven vermeidet, bei Ableitung von zwei intakten Stellen regelmässig einen Thermostrom, der im äusseren Schliessungsbogen von der wärmeren zur kälteren Stelle gerichtet ist. Bei Ableitung von Längs- und Querschnitt des verletzten Nerven findet man aber, im Gegensatz zum Verhalten des verletzten Muskels, auch bei Erwärmung des Querschnitts ein Positivwerden desselben, d. h. eine Schwächung des vom Längs- zum Querschnitt gerichteten Ruhestroms. Dies könnte zugunsten der Alterationstheorie ausgelegt werden, welche die elektrischen Kräfte des lebenden verletzten Gewebes dem Querschnitt zuschreibt; aber nach Verzár ist zu bedenken, dass die Struktur von Muskel- und Nervenfaser darin sehr verschieden ist, dass in den Ranvierschen Schnürringen des Nerven Membranen gegeben sind, welche auch am oder in der Nähe des Querschnitts einen Abschluss der Faser ergeben, auf den die thermische Aktivität des Querschnitts bezogen werden kann.

Membrantheorie der bioelektrischen Ströme von Haber. Während die Membrantheorie in der Form, wie sie vor allem Bernstein entwickelt hat, in erster Linie mit diffusionselektromotorischen Kräften operiert, die auf einer erheblicheren Verschiedenheit der Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen innerhalb der Membransubstanz basieren, sind in der Membrantheorie, wie sie aus den Erörterungen von Haber herzuleiten ist, die Phasengrenzkräfte die vorherrschenden; wir sahen (S. 574), wie dann, wenn an einer der beiden Grenzen der als Membran fungierenden zweiten Phase eine Neutralitätsstörung durch Säurebildung eintritt, eine elektromotorische Kraft $\pi = RT \ln \frac{[H^+]_1}{[H^+]_2}$ auftritt, und dass der negative Pol des Konzentrationselementes $[H^+]_1 \,|\, 2.\,\text{Phase} \,|\, [H^+]_2$ auf der sauren Seite gelegen ist. Haber verwendet diese Befunde zur Deutung der physiologischen Verhältnisse beim Muskel in der Weise, dass er als 2. Phase (als Membran) die ganze Muskelfibrille ansieht; gibt diese an einer Verletzungsstelle oder an einer in Tätigkeit befindlichen Stelle lokal Säure an ihre Umgebung ab, wie es nach den begleitenden physiologisch-chemischen Prozessen durchaus wahrscheinlich ist, so muss ein Ruhestrom, bzw. ein Aktionsstrom auftreten, dessen elektromotorische Kraft auch bei der Produktion nur sehr kleiner

[1]) Verzár, Pflügers Arch. **143**, 252 (1912). Siehe auch Galeotti und Porcelli, Zeitschr. f. allg. Physiol. **11**, 317 (1910).

Säuremengen der in Wirklichkeit vorkommenden Grösse und Richtung entspricht.

Die Theorie von Haber hat den grossen Vorzug, dass sie das Auftreten der bioelektromotorischen Kräfte direkt an eine fundamentale chemische Lebensäusserung anknüpft. In anderer Hinsicht leistet sie einstweilen weniger als die Membrantheorie in der von Bernstein gegebenen Form. Wir werden z. B. gleich noch genauer von den früher (S. 502) schon erwähnten Ruheströmen zu sprechen haben, welche durch lokale Einwirkung von Neutralsalzen auf den Muskel entstehen; wir haben aber bisher gar keine Anhaltspunkte dafür, dass bei diesen Salzeinflüssen irgendwelche Säureproduktion vorkommt. Ebensowenig ist bis jetzt Ursache vorhanden, anzunehmen, dass, wenn man bei einem unverletzten Muskel einen Thermostrom erzeugt, der von der wärmeren Stelle zur kälteren fliesst (S. 582), die erwärmte Stelle alkalische Reaktion annimmt im Verhältnis zur unerwärmten. Auch von den thermischen Veränderungen des Ruhestroms gibt die Theorie keine Rechenschaft; die Theorie lässt sogar eher das Gegenteil von dem voraussehen, was beim Muskel eintritt (S. 582), nämlich dass gerade Erwärmung der Verletzungsstelle die elektromotorische Kraft steigern muss. Ferner ist zu bedenken, dass das Analogon des Ruhestroms vom Muskel, der Aktionsstrom, ins Latenzstadium hineinfällt, dem weitaus die grösste Säureproduktion erst nachfolgt. Endlich vernachlässigt die Theorie wohl auch zu sehr das Vorhandensein der Plasmamembran, welche den Inhalt der ganzen Muskelfibrille umhüllt; es macht bei der Theorie keinen Unterschied in der Behandlung des ganzen Muskels als zweiter Phase, ob es sich um einen unverletzten Muskel handelt oder um einen Muskel, dessen Inhalt durch Verletzung der Plasmahäute blossgelegt ist. Diesen Einwand könnte man zu umgehen versuchen, indem man als Membran nicht die ganze Muskelfibrille auffasst, sondern, so wie Bernstein, nur die Plasmahaut[1]); aber alsdann stiesse man bei der Erklärung von Ruhe- und Aktionsstrom auf gewisse Schwierigkeiten, die zu erörtern jetzt hier zu weit führen würde.

Die elektrischen Eigenschaften der physiologischen Membranen; Mechanismus der Membranströme. Die vorher beschriebenen verschiedenartigen Modellstudien geben Anhaltspunkte, wie man sich die elektromotorische Funktion der physiologischen Membranen etwa vorstellen könnte. Es kommt nunmehr darauf an, zu entscheiden, welchen Modus die Natur verwirklicht hat. Zur Lösung der Frage können Versuche an mancherlei physiologischen Objekten herangezogen werden.

[1]) Siehe dazu Bethe, Rivista di Scienza 8, 65 (1910).

Mechanismus der Stromerzeugung bei verletzten Muskeln. Nehmen wir mit Bernstein an, der Muskel bilde eine Konzentrationskette, deren elektromotorische Kraft etwa durch die auf S. 571 gegebene Gleichung bestimmt ist, d. h. ein bestimmter Elektrolyt sei diesseits und jenseits der Plasmahaut interfibrillär und intrafibrillär in zwei verschiedenen Konzentrationen vorhanden, intrafibrillär in der grösseren als interfibrillär, und in der Substanz der Plasmahaut sei die Wanderungsgeschwindigkeit des Kations sehr viel grösser als die des Anions; dann müsste sich die elektromotorische Kraft des Muskels dadurch steigern lassen, dass man entweder die Konzentration des fraglichen Elektrolyten interfibrillär verminderte oder intrafibrillär erhöhte. Beides hat Brünings[1]) versucht mit dem Ergebnis, dass die Änderung ohne Einfluss auf die Grösse der elektromotorischen Kraft ist. Die Versuche wurden folgendermassen ausgeführt: In einer Serie von Experimenten wurde die normale interfibrilläre Lymphe ausgelaugt durch isotonische Lösungen von Rohrzucker + Kochsalz in verschiedenen Verhältnissen, wie sie die folgende Tabelle angibt:

Normaler Muskel			Millivolt 51
Interfibrilläre Lösung:	0·643 % *NaCl*		„ 50
	0·322 „	+ 3·52 % Rohrzucker	47
	0·161 „	+ 5·30	46
	0·08 „	+ 6·13	44

Dann wurde am Muskel ein Querschnitt angelegt und die elektromotorische Kraft des Ruhestroms gemessen; die gefundenen Werte sind ebenfalls in der Tabelle verzeichnet. In den interfibrillären Lösungen fehlen also, abgesehen vom Kochsalz, alle normalerweise in kleinen Mengen dort vorhandenen Ionen gänzlich, und die Konzentration des Kochsalzes wird gegen die Norm erheblich heruntergesetzt. Trotzdem steigt die elektromotorische Kraft des Ruhestromes nicht, im Gegenteil, sie fällt etwas, dies aber wohl nur infolge von Schädigungen der Muskeln, da beim sukzessiven Ersatz der *NaCl*-ärmeren Lösungen durch die *NaCl*-reicheren die elektromotorische Kraft ebenfalls sinkt. Die Konzentration der intrafibrillären Elektrolyte variierte Brünings in einer zweiten Versuchsserie dadurch, dass er den Muskeln teils durch hypertonische Lösungen Wasser entzog, teils sie in hypotonischen Lösungen Wasser aufnehmen liess. Er benutzte folgende Lösungen, deren osmotischer Druck etwa um das Zwölffache schwankt:

---

[1]) Brünings, Pflügers Arch. **117**, 409 (1907).

1. 0·027-norm. *NaCl*
2. 0·055 „ „
3. 0·11 „ „
4. 0·11 „ „ + 7% Rohrzucker
5. 0·11 „ „ + 14% „

Auch durch diese Prozeduren wurde die elektromotorische Kraft der verletzten Muskeln nicht wesentlich geändert.

Die Versuche an den Muskeln entsprechen also nicht der in der Gleichung S. 571 zugrunde gelegten Annahme, dass die elektromotorische Kraft des Ruhestromes vom Verhältnis zweier Konzentrationen eines Elektrolyten diesseits und jenseits der Plasmahaut normiert ist.

Auch die Modellstudien von Beutner geben für das geschilderte Verhalten des Muskels keine Auskunft. Denn verhielte sich die Plasmahaut wie eine Beutnersche zweite Phase, so müsste die elektromotorische Kraft der in den Versuchen von Brünings gegebenen Kette: Kalomelelektrode | x-mol. Salz | Plasmahaut | inn. Muskelelektrolyte | x-mol. Salz | Kalomelelektrode bei Variierung der Salzkonzentration mit variieren.

Dagegen sind die Ergebnisse wohl verträglich mit der etwas allgemeiner gehaltenen Form der Membrantheorie, wie sie in der Gleichung S. 573:

$$\pi_2 = 0{\cdot}0575 \log \frac{u_1' + v_2'}{u_2' + v_1'}$$

repräsentiert ist; die Experimente am Muskel wie am Modell genügen dieser Gleichung, falls u_2', v_1' und v_2' gegen u_1' sehr klein sind, d. h. falls die Plasmahaut vorzugsweise permeabel für die im Inneren der Muskelfibrille befindlichen Kationen ist.

Man wird nun fragen, an welche Kationen dabei speziell zu denken ist, und schon Bernstein hat die naheliegende Annahme gemacht, dass es sich um die so reichlich im Inneren der Muskeln angehäuften Kaliumionen handelt. Man kann diese Annahme nach folgenden Überlegungen auf ihre Richtigkeit prüfen[1]):

Auch die Plasmahaut der vollkommen stromlosen, unverletzten, ruhenden Muskelfaser muss nach der Membrantheorie von Bernstein Sitz eines Potentialsprunges sein. Denn überall besteht danach in der Plasmahaut die gleiche bevorzugte Permeabilität für die Kationen des Muskelinneren; diese Kationen können aber ebenso-

[1]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 607 (1905); Overton, Sitzungsber. d. physik.-mediz. Ges. Würzburg 1905.

wenig in beliebiger Menge für sich aus dem Muskel hinausdiffundieren und auf diese Weise einen Strom von positiver Elektrizität etablieren, wie eine Zinkelektrode, die man in Wasser taucht, eine beliebige Zahl von positiven *Zn*-Ionen ins Wasser entsenden kann; vielmehr geradeso, wie bei dieser nur eine Ladung auftritt, kein Strom, weil nach dem ersten Abdissoziieren einiger Kationen ein starker elektrostatischer Zug das weitere Abdissoziieren von Zn^{++} hintanhält (S. 159), so dass es nur zur Bildung einer „elektrischen Doppelschicht“ (S. 159) an der Oberfläche kommt, geradeso kommt es bei einer Muskelfaser, die man in ihr normales elektrolytisches Medium einlegt, nur zu einer (negativen) Ladung ihres Inhaltes (siehe Fig. 62 S. 589); der unverletzte Muskel verhält sich, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, wie ein offenes galvanisches Element. Wir werden später (S. 599ff.) sehen, wie man die Existenz dieser hier behaupteten natürlichen Polarisation der intakten Plasmahaut auf direktem Wege nachweisen kann; ein indirekter Beweis besteht darin, dass, sowie der Plasmahautsack irgendwo ein Loch bekommt, ein Strom auftritt, eben der Ruhestrom, indem nun ebensoviel Kationen durch die Plasmahaut austreten, wie durch die Verletzungsstelle in das Faserinnere eintreten können.

Eine mit dem Muskel isotonische Kaliumsalzlösung wird nun jedenfalls in der Volumeinheit mehr Kaliumionen enthalten, als der flüssige Muskelinhalt, da ja dessen osmotischer Druck sicherlich nicht allein von Kaliumsalzen herrührt. Legt man also einen Muskel in eine isotonische Kaliumsalzlösung ein, so müssen die Kaliumionen tendieren, falls die Plasmahaut vorzugsweise für sie durchlässig ist, ins Innere zu diffundieren; da die Anionen der Kaliumsalzlösung aber bei beschränkter oder gar fehlender Durchlässigkeit der Plasmahaut für sie nicht mit hineindiffundieren können, so wird der durch das Voraneilen der Kaliumionen gesetzte elektrostatische Zug dem weiteren Eindringen von K^+ rasch ein Ziel setzen, der Effekt kann also zwar nur eine ganz geringfügige, analytisch gar nicht nachweisbare Kaliumeinwanderung ins Innere sein, aber diese muss eine Umdrehung des normalerweise an der Oberfläche des unverletzten Muskels vorhandenen Potentialsprunges, eine Umdrehung der dort lokalisierten elektrischen Doppelschicht zur Folge haben; das Verhalten des normalen Muskels wäre also durch die Figur 62, das des „Kalimuskels“ durch die Fig. 63 darzustellen, falls die Annahme der Permeabilität für K^+ zutrifft. Die Umdrehung des Potentialsprunges ist nach den früheren Erörterungen am einfachsten so nachzuweisen, dass man den Muskel lokal verletzt und nun zusieht, ob ein Ruhestrom verkehrter Richtung

auftritt, also ein Strom, welcher im äusseren Schliessungsbogen von der verletzten Stelle zur unverletzten Oberfläche fliesst. Overton fand nun, dass Muskeln, welche mit einer sie nicht beschädigenden 1·35%igen Lösung von K_2HPO_4 (siehe S. 499) vorbehandelt sind, nach Querschnittsanlegung in der Tat einen invers gerichteten Strom geben, aber seine elektromotorische Kraft beträgt nur 1—2 Millivolt gegenüber den 30 bis 50 Millivolt des frisch präparierten quergeschnittenen Muskels. Der Muskel ist also fast stromlos. Dies Ergebnis kann man nach meiner Meinung nicht als einen Beweis für das Bestehen von einer

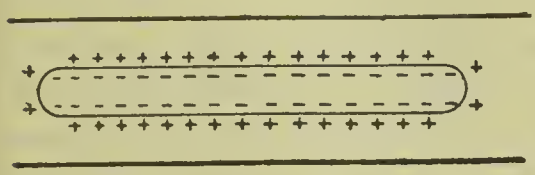


Fig. 62.

Fig. 63.

K^+-Permeabilität ansehen; denn die 1—2 Millivolt können auch von einem Kontaktpotential zwischen Salzlösung und verletzter Muskelsubstanz herrühren[1]). Warum der Muskel sich aber bei Verletzung nach Kaliumsalzbehandlung fast stromlos zeigt, das wird noch weiter zu erörtern sein.

Von Lillie[2]) ist die Meinung geäussert worden, die Wasserstoffionen, welche bei den Verbrennungsprozessen im Innern der Zellen stets neugebildet werden, seien diejenigen Kationen, welche hauptsächlich den Membranpotentialsprung verursachen; er stützt diese Ansicht durch allgemeine Betrachtungen über den Zusammenhang von Erregung und Kontraktion, auf die hier nur verwiesen werden kann. Beweisende Experimente liegen nicht vor.

Mechanismus der Stromerzeugung bei verletzten Pflanzen. Wenn man einen Apfel auf einen Teller mit Salzlösung legt, ihn dann oben etwas anschneidet und aushöhlt, die ausgehöhlte Verletzungsstelle mit der gleichen Salzlösung füllt und nun aus beiden Lösungen mit Kalomelelektroden ableitet, so erhält man nach J. Loeb und Beutner[3]) einen Verletzungsstrom mit einer elektromotorischen Kraft von ca. 20 bis 100 Millivolt, welcher im äusseren Schliessungsbogen von der unverletzten unteren Seite zur verletzten oberen gerichtet ist. Um den Sitz der Potentialdifferenz festzustellen, verfuhren Loeb und Beutner

[1]) Siehe dazu auch: Cremer, Nagels Handb. d. Physiologie IV, 868 (1909).

[2]) R. S. Lillie, Americ. Journ. of physiol. 22, 75 (1908) und 24, 14, bes. 36 (1909).

[3]) J. Loeb u. Beutner, Biochem. Zeitschr. 41, 1 (1912) und 44, 303 (1912); auch 51, 300 (1913).

so, dass sie von dem Apfel von oben her mehr und mehr abtrugen und von jeder neuen Verletzungsfläche wieder ableiteten. Es zeigte sich, dass die elektromotorische Kraft sich beim Abschneiden grösserer und grösserer Partien gar nicht änderte, bis nach immer weiterem Aushöhlen der unteren Hälfte nur noch die Rinde übrig blieb. Erst wenn auch das letzte Fleisch der Frucht herausgeschnitten wurde, so dass nur noch die äussere Schale intakt war, sank die Potentialdifferenz rapide ab; die Rinde ist danach als deren Sitz anzusprechen.

Diese Rinde verhält sich nun völlig wie eine Säurephase in den früher beschriebenen Modellversuchen von Beutner, d. h. sie entspricht, wie das Silberdiaphragma als Mittelleiter in der S. 571 genannten $AgNO_3$-Konzentrationskette, einer für Kationen reversiblen Doppelelektrode. Das lehren etwa folgende Versuche, in denen von der verletzten Fläche des Apfels oben mit 0·1 mol. KCl, von der unverletzten unteren Fläche mit Salzlösungen von verschiedener Konzentration abgeleitet wurde:

Molengehalt	Volt		Molengehalt	Volt	
$NaCl$ $^1/_{10}$	0·039	diff. 0·051	Na_2SO_4 $^1/_{20}$	0·050	diff. 0·042
$^1/_{100}$	0·090	0·049	$^1/_{200}$	0·092	0·049
$^1/_{1000}$	0·139		$^1/_{2000}$	0·141	

Die Tabelle lehrt erstens, dass die elektromotorische Kraft mit der Verdünnung wächst, indem die unverletzte Stelle mit wachsender Verdünnung der berührenden Lösung immer positiver wird. Zweitens zeigt sich, dass bei Verzehnfachung der Konzentration die elektromotorische Kraft sich um einen Betrag ändert, der dem theoretischen Maximalwert der Summe der Potentiale zweier reversibler Elektroden $\pi = 0{\cdot}0575 \log {}^{10}/_1 = 0{\cdot}0575$ einigermassen nahe kommt. Drittens lehrt die Tabelle, dass bei Vergleichung zweier Salze mit gleichem Kation, aber verschiedenem Anion die elektromotorischen Kräfte ungefähr übereinstimmen, wenn die Kationenkonzentration gleich ist, während die Anionen verschieden und in verschiedener Konzentration anwesend sind. All das fand sich genau so bei den Modellen von Beutner.

J. Loeb und Beutner[1]) legten sich daher weiter die Frage vor, inwiefern die Rinde des Apfels — und entsprechend verhielten sich Tomate und Sprossteile der Gummipflanze — einer Säurephase von Beutner ähnelt, und fanden, dass Diaphragmen aus Lecithin oder Ke-

[1]) J. Loeb u. Beutner, Science **37**, 672 (1913); Biochem. Zeitschr. **51**, 288 (1913).

phalin, zum Teil aus Apfelschalen extrahiert, genau ebenso wirkten. 10% Lecithin wurden z. B. in *m*-Kresol gelöst und das Verhalten der Lösung bei Zwischenschaltung zwischen eine *KCl*-Lösung und verschieden konzentrierte *NaCl*-Lösungen mit dem Verhalten eines Sprosses der Gummipflanze verglichen, bei welcher von intakter Blattfläche und Stengelquerschnitt abgeleitet wurde; folgende Werte wurden gemessen:

Molengehalt	Lecithin in *m*-Kresol Volt		Gummipflanze Volt	
$^1/_{10}$	0·064			
$^1/_{1250}$	0·150	diff. 0·022	0·141	diff. 0·038
$^1/_{250}$	0·128	0·030	0·103	0·036
$^1/_{50}$	0·098	0·037	0·067	0·024
$^1/_{10}$	0·061		0·043	

Versuche mit Diaphragmen aus Eiweiss, Gelatine und Cholesterin ergaben keine positiven Resultate; dagegen wirkten Ölsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure sehr ähnlich wie die Phosphatide. Man kann daher annehmen, dass bei den untersuchten Pflanzenteilen die elektromotorisch wirksame Schicht aus Lecithin oder ähnlich lipoiden Stoffen gebildet ist.

Membrantheorie und Aktionsstrom. Bevor wir in der Analyse des Mechanismus der Membranströme fortfahren, seien einige Betrachtungen über den Aktionsstrom vom Standpunkt der Membrantheorie aus angestellt. Wenn der unverletzte Muskel aus dem Zustand der Ruhe in den der Tätigkeit übergeht, so gibt er bekanntlich einen Strom her, den Aktionsstrom; jede aktive Stelle wird negativ im Verhältnis zu einer inaktiven Stelle. Im Sinn der Membrantheorie hätte das zu bedeuten, dass die Betätigung von einer Änderung der Membrandurchlässigkeit begleitet ist: jede Stelle verhält sich im Moment ihrer Betätigung, wie wenn ihre Plasmahaut ein Loch hätte, das sich beim Übergang in Ruhe von selbst wieder schliesst; auf die Weise entsteht die die Tätigkeit begleitende, bzw. sie charakterisierende „Negativitätswelle“[1]). Für diese Auffassung lässt sich manches aus den früheren Erörterungen heranziehen, nämlich alles, was über den Zusammenhang von Permeabilität und Funktion gesagt wurde (siehe S. 438 ff. und S. 495); Eier werden nach der Befruchtung bei der Furchung, Pflanzen werden bei der Assimilation im Licht, Drüsen bei der Sekretion durchlässiger. Besonders das letzte Beispiel kann als guter Beleg für die hier

[1]) Siehe dazu Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

gezogenen Schlussfolgerungen dienen; denn die früher erörterte Untersuchung von Gildemeister[1]) über das Wesen des psychogalvanischen Reflexes und die Untersuchungen von A. Schwartz[2]) an der Froschhaut, welche den Beweis brachten, dass bei Tetanisierung der Hautdrüsennerven des Frosches die Grenzpolarisation der Haut geringer wird, beziehen sich ja gerade auf ein Organ, die Haut, dessen Betätigung mit dem Auftreten eines deutlichen Aktionsstroms verknüpft ist. Auch die Feststellung von Bernstein[3]), Hermann[4]) u. a., dass die Polarisationsströme des Nerven bei der Erregung abnehmen, und die von Hermann daraus gezogene Schlussfolgerung, dass durch die Erregung die Polarisierbarkeit des Nerven vermindert wird, kann hier genannt werden, wenn auch die prinzipiell notwendige Unterscheidung von Abnahme der Polarisierbarkeit und Zunahme der Leitfähigkeit in diesem Fall bisher nicht versucht wurde. Letztere mag ja beim Nerven mit seinem geringen Stoffwechsel nicht sehr wahrscheinlich sein, immerhin fehlt nach den neuen Angaben von Tashiro[5]) die CO_2-Produktion offenbar nicht, und der Nachweis durch Verzár[6]), dass die „Abnahme der Polarisierbarkeit" die Zeit des Aktionsstroms um mehr als das Hundertfache übertrifft, gibt jedenfalls zu Bedenken Anlass.

Ein Aktionsstrom besonderer Art ist das gewaltige Phänomen des Schlages der elektrischen Fische. Seit Schönlein wird diese Kraftäusserung gewöhnlich in Analogie gesetzt mit der Kraft einer grossen Anzahl von Muskeln, die, etwa durch Verletzung am einen Ende elektromotorisch wirksam gemacht, in Serie geschaltet sind, wobei immer Längs- und Querschnitt aneinander grenzen; nur dass das elektrische Organ zum Unterschied vom verletzten Muskel stromlos ist, die Querschnitte also sozusagen erst durch Reizung entstehen. Nach der Auffassung von Bernstein und im Zusammenhalt mit den verschiedenen erörterten Modellen ist es nun möglich, dass die Elektrizitätsproduktion beim Schlag der Fische auf nichts weiter beruht, als auf dem Ausgleich von Ionenkonzentrationsdifferenzen, welche in demselben Moment möglich werden, wo durch Erregung die Oberfläche der Platten des elektrischen Organs partiell durchlässig wird. Eine einzelne Platte wäre z. B. nach Bernstein[7])

---

[1]) Gildemeister, Münch. medizin. Wochenschrift 1913, 2389.
[2]) A. Schwartz, Zentralbl. f. Physiologie 27, 734 (1913).
[3]) Bernstein, Arch. f. Physiologie 1866, 596.
[4]) Hermann, Pflügers Arch. 24, 293 (1881); Hermanns Handbuch Bd. II.
[5]) Tashiro, Americ. Journ. of physiol. 32, 107 (1913).
[6]) Verzár, Pflügers Arch. 152, 279 (1913).
[7]) Bernstein, Elektrobiologie, Braunschweig 1912, Kap. 6.

im Zustand der Ruhe durch die Figur 64, im Zustand des Erregtseins durch die Figur 65 schematisch darzustellen. Wie beim Muskel wäre also etwa Permeabilität für gewisse innere Kationen und Impermeabilität für Anionen anzunehmen; dann würde im Zustand der Ruhe nichts weiter als eine ruhende Doppelschicht vorhanden sein. Infolge der Erregung vom Nerven aus müsste dann auf der einen Seite der Platte, zu der allein der Nerv tritt, die bevorzugte Permeabilität für die Kationen aufgehoben werden; dann würde ein Strom wie beim verletzten Muskel zustande kommen, weil nunmehr die Kationen aus dem Innern der Platte entlang ihrem Konzentrationsgefälle nach aussen auswandern können. Bernstein hat mit A. v. Tschermak[1]) diese Theorie der elektrischen Organe auf Grund folgender Überlegungen experimentell zu

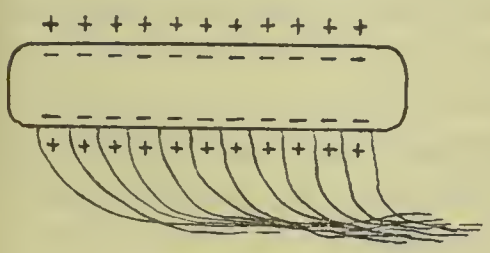


Fig. 64.

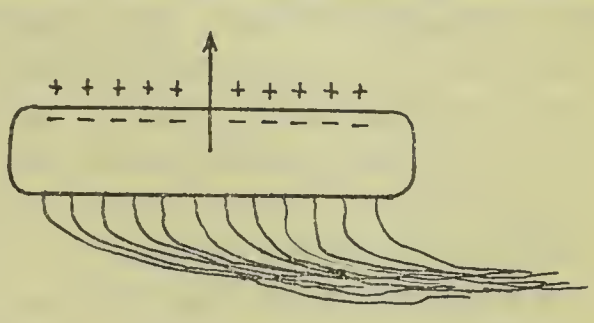


Fig. 65.

stützen versucht: Ist das elektrische Organ im Moment der Aktion vergleichbar einer grossen Anzahl in Serie geschalteter diphasischer Flüssigkeitsketten, dann entstammt die freiwerdende elektrische Energie nicht der chemischen Energie irgendeiner stromliefernden Reaktion, wie bei den gewöhnlichen galvanischen Elementen, sondern die elektrische Energie ist freie Energie der Diffusion, muss also dem Wärmevorrat der Umgebung entnommen werden (siehe hierzu Kap. 15, auch S. 581), d. h. die Kette, deren Strom durch eine metallische Leitung nach aussen abgeleitet wird, muss sich bei der Betätigung abkühlen, während bei innerlichem Kurzschluss keine Temperaturänderung erfolgen wird. Bernstein und v. Tschermak zeigten nun, dass dies für das elektrische Organ von Torpedo wirklich annähernd zutrifft. Wurde die Energie des Schlages nach aussen durch eine Glühbirne abgeleitet, so zeigte sich öfter, dass das Organ kühler wurde, und auch in den Fällen, wo bei starker elektrischer Leistung eine ganz geringe Erwärmung stattfand, betrug diese nicht mehr als 0·002—0·004°; bei innerlichem Kurzschluss, wenn also der produzierte Strom das Organ selbst durchsetzte, trat da-

[1]) Bernstein u. A. v. Tschermak, Sitzungsber. d. preuss. Akad. d. Wissensch. 1904 S. 301; Pflügers Arch. **112**, 439 (1906).

gegen niemals Abkühlung auf. Berücksichtigt man, dass die angenommene Änderung der Membran bei der Erregung vom Nerven aus mit einer kleinen positiven Wärmetönung einhergehen könnte, so ist der Verlauf der Versuche von Bernstein und v. Tschermak im Sinn der genannten Theorie (siehe aber auch Kap. 15).

Die Salzruheströme der Muskeln und die Membrantheorie. Ich komme nun noch einmal auf die schon mehrfach genannten Einflüsse der Neutralsalze auf den Ruhestrom des Muskels[1]) zu sprechen. Wir haben früher (S. 502ff.) gesehen, dass es Salze gibt, wie z. B. die Kaliumsalze, welche, lokal zur Einwirkung gebracht, auf die elektrischen Eigenschaften des Muskels gerade so verändernd wirken wie eine lokale Verletzung. Jetzt, besonders nach den Erörterungen auf S. 588, werden wir dazu sagen können, dass offenbar die natürliche Polarisation der Plasmahaut oder, anders ausgedrückt: ihre selektive Ionendurchlässigkeit durch die Kaliumsalze gerade so aufgehoben wird, wie wenn ein Loch in die Membran gemacht würde. Ein grosser Unterschied besteht nach dem früheren nur darin, dass der Kaliumsalzeinfluss im Gegensatz zur Verletzung reversibel ist, dass also der ursprüngliche Membranzustand sich wieder herstellt, wenn man das Salz entfernt.

Wir haben weiter gesehen (S. 502ff.), dass, wenn man den Einfluss vieler Neutralsalze auf die elektrischen Eigenschaften des ruhenden Muskels untersucht, man eine Reihenfolge der Wirksamkeit auffinden kann, welche der Reihenfolge derselben Salze in ihrem Einfluss auf die hydrophilen Kolloide entspricht, und da die Salzwirkung als Wirkung auf die Plasmahaut aufzufassen ist, so wurde angenommen, dass durch die Salze eine Zustandsänderung der Plasmahautkolloide herbeigeführt wird. Jetzt werden wir diese Anschauung dahin ergänzen, dass wir uns an eine Kolloidauflockerung eine Erhöhung der Durchlässigkeit für die Ionen gebunden denken, so dass bei starker Auflockerung eine Bevorzugung der Kationen überhaupt nicht mehr besteht[2]). Sinngemäss können wir auch dann annehmen, dass eine Verdichtung der kolloiden Plasmahaut im Verhältnis zur Norm die Kationenbevorzugung noch mehr steigert; dann würden wir verstehen, warum manche Salze, die in der Reihenfolge der Kolloidwirksamkeit von den Kaliumsalzen am

---

[1]) Siehe dazu: Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905); Zeitschr. f. allgem. Physiol. **10**, 173 (1910).

[2]) Immerhin wird auch bei starker Auflockerung die Durchlässigkeit für die Ionen keine grosse sein können; denn sonst wäre es nicht zu verstehen, dass Muskeln beispielsweise in einer isotonischen K_2SO_4-Lösung lange Zeit ihr normales Volumen konservieren und lebensfähig bleiben (siehe S. 387 u. 504).

weitesten entfernt stehen, bei lokaler Applikation auf den Muskel einen inversen Ruhestrom erzeugen (siehe Tabelle 503)[1]).

Ferner sahen wir, dass diejenigen Salze, welche bei lokaler Einwirkung am stärksten Ruhestrom erzeugend wirken, wie die Kaliumsalze, bei Einwirkung auf den ganzen Muskel dessen Erregbarkeit am raschesten aufheben. Früher machten wir uns diesen Parallelismus zwischen Ruhestrom und Erregbarkeit durch den Hinweis verständlich, dass Negativität und Erregtsein, d. h. nicht mehr weiter erregbar sein, identisch sind (S. 504). Jetzt können wir auf die Nernstsche Theorie der elektrischen Erregung verweisen und sagen, dass, wenn irgendwie, z. B. mit Hilfe von Kaliumsalz, die beschränkte Durchlässigkeit der physiologischen Membranen aufgehoben ist, auch nicht mehr die polarisatorische Konzentrationsänderung an ihnen, die Grundbedingung der elektrischen Erregung, zustande kommen kann.

Endlich können wir im Anschluss an die früheren Betrachtungen (S. 504) und an die Diskussion der Nernstschen Theorie (S. 552ff.) aus all dem folgern, dass, wenn die lokal durch den elektrischen Strom erregte Stelle zum Ausgangspunkt einer über das erregbare Gebilde hineilenden Negativitätswelle wird, dies darauf beruht, dass die durch den Reizstrom bewirkte lokale elektrolytische Konzentrationsänderung von seiten der Membran mit einer lokalen Auflockerung und Durchlässigkeitssteigerung beantwortet wird, welche sich dann weiter in Form einer Welle fortpflanzt, indem irgendwie sukzessive durch eine innere elektrolytische Reaktion die Plasmahaut von innen her lokal aufgelockert wird, so wie sie künstlich von aussen her durch die Salze aufgelockert werden kann[2]).

[1]) Anm. bei der Korrektur: Nach kürzlich von Loeb und Beutner veröffentlichten Versuchen [Biochem. Zeitschr. **59**, 195 (1914)] lassen sich auch die Salzruheströme der Muskeln, so wie die Verletzungsströme von Pflanzenteilen, durch ein Modell mit Lecithin in Guajakol als Zwischenleiter imitieren (siehe S. 591); ersetzt man auf der einen Seite der Lecithin-Guajakol-Phase die *NaCl*-Lösung durch *KCl*-Lösung, so wird die betreffende Phasengrenze negativ, und nimmt man sukzessive *KSCN*, *KJ*, *KBr*, *KCl*, K_2SO_4, so wird, wie bei einem Muskel, die Phasengrenze immer negativer. Man wird deshalb auf die tierischen Ruheströme die gleichen Erklärungsprinzipien anwenden können, wie Loeb und Beutner es bei den Pflanzenströmen getan haben. Inwieweit dann die Vorstellung, dass die verschiedene elektromotorische Wirksamkeit der Salze auf ihrer verschiedenen Löslichkeit in bzw. Affinität zu der Membran beruht, mit der in den Kapiteln 10 bis 12 vertretenen Anschauung einer Salzwirkung durch relative Auflockerung der kolloiden Plasmahaut harmoniert oder zu ihr in Gegensatz tritt, ist noch nicht zu beurteilen.

[2]) Nach Macdonald (Proceed. Physiol. Soc. Juni 1905, VII. internat. Physiologenkongress Heidelberg 1907) ist bei Verletzung eines Nerven mikrochemisch das Freiwerden grosser Mengen bis dahin nicht nachweisbaren Kaliumchlorids am Ort der Verletzung zu beobachten.

Membrantheorie der bioelektrischen Ströme und Narkose. Wir wollen diese zuletzt angestellten Überlegungen gleich an Hand einer Konsequenz experimentell auf ihre Brauchbarkeit prüfen: Wenn es ein und derselbe Vorgang ist, der bei der fortgeleiteten Erregung die jeweilen im Erregungszustand befindliche Stelle negativ macht, und der bei lokaler Behandlung mit einem lähmenden Salz (z. B. *K*- oder *Rb*-Salz) die behandelte Stelle negativ macht, so kann man erwarten, dass Mittel, wie die Narkotika, welche die die natürliche fortgeleitete Erregung charakterisierende Negativitätswelle schwächen, bzw. aufheben, auch das Entstehen des Salzruhestroms hemmen. Dies trifft in der Tat zu[1]) und wird z. B. durch folgende zwei Kurven (Fig. 66 und 67) illustriert:

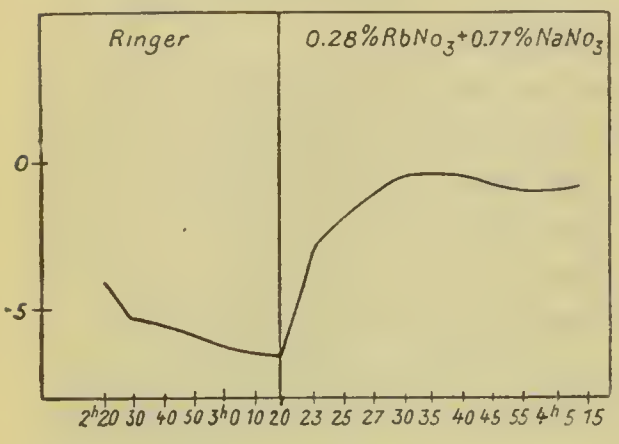


Fig. 66.

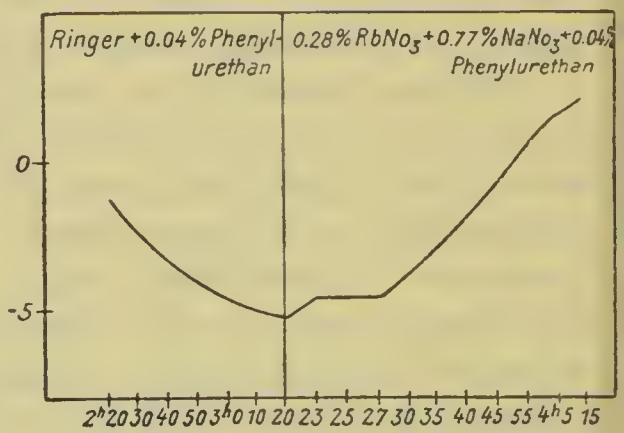


Fig. 67.

Auf den Abszissen sind die Zeiten notiert, auf den Ordinaten die zugehörigen elektromotorischen Kräfte. Die Kurven geben das Verhalten der beiden Sartorien eines Frosches wieder. Der eine Muskel (Fig. 66) taucht mit seinem einen Ende zunächst in Ringersche Lösung, der andere (Fig. 67) in Ringersche Lösung mit einem Zusatz von 0·04% Phenylurethan. Dann werden (um 3^h 20′) beide Muskeln der Einwirkung von etwas Rubidiumnitrat exponiert. Während nun der unnarkotisierte Muskel rasch mit der Produktion eines Ruhestroms reagiert, entwickelt sich bei dem lokal narkotisierten Muskel dieser Strom nur sehr allmählich.

Auch andere Narkotika hemmen die Ausbildung der Salzruheströme so wie Phenylurethan; dagegen sind Nichtnarkotika, wie Rohrzucker, Traubenzucker, Mannit oder Harnstoff unwirksam.

Fragen wir uns, wie diese Wirkung physikochemisch zu erklären ist! Da wir die Salzwirkung als Wirkung auf die Plasmahautkolloide

[1]) Höber, Pflügers Arch. **120**, 492 (1907).

auffassten, so werden wir anzunehmen haben, dass diese Zustandsänderung der Plasmahautkolloide durch die Narkotika gehemmt, dass also z. B. die Auflockerung, die die Kalisalze hervorrufen sollen, hintangehalten wird. Auch das scheint in der Tat direkt nachweisbar zu sein[1]). Wir haben früher (S. 512) gesehen, dass die Salze, welche die Erregbarkeit des Nerven reversibel herabsetzen, auch sein mikroskopisches Aussehen reversibel verändern können, der Verminderung der Erregbarkeit entspricht eine Auflockerung der Achsenzylinder. Wenn man nun einen Nerven zuerst mit Äthylurethan narkotisiert und ihn erst danach einer lähmenden Kaliumsulfatlösung aussetzt, so zeigt sich, dass die Achsenzylinder nicht aufgelockert werden, sondern so schmal bleiben wie bei einem erregbaren Nerven.

Diese verschiedenen Tatsachen harmonieren recht gut auch mit den Vorstellungen, die auf Grund der neueren Untersuchungen über das Wesen der Narkose geäussert worden sind (s. Kap. 9). Wir sahen, dass manches dafür spricht, dass die Narkotika auf die Kolloide der Zellen verdichtend wirken (s. besonders S. 458 ff.). Ich erinnere an die Beobachtungen von Warburg und Wiesel, von Vernon, von Battelli und Stern, nach denen der Hemmung von Fermenten auch eine Fällung derselben parallel geht. Dazu habe ich schon früher[2]) darauf hingewiesen, dass nach Moore und Roaf[3]) die aus Organen mit Äther extrahierten Lipoide, die ja ebenfalls zu den Kolloiden gehören, durch kleine Mengen indifferenter Narkotika, wie Chloroform, Äther, Alkohol Benzol u. a. gefällt statt gelöst werden, und dass nach R. Goldschmidt und E. Pribram[4]) Emulsionen von Lecithin in Kochsalzlösung durch Chloralhydrat und Urethan in kleinen Konzentrationen ebenfalls ausgeflockt werden, während das Nichtnarkotikum Harnstoff indifferent ist. Ich erinnere ferner daran, dass nach Arrhenius und Bubanović rote Blutkörperchen durch kleine Mengen von Narkotika gegen die auflockernden Einflüsse von Salzen resistenter gemacht werden, und dass nach Osterhout bei Pflanzen die Permeabilität für Ionen, gemessen an der Leitfähigkeit, unter der Wirkung kleiner Narkotikummengen reversibel verkleinert wird (s. S. 465).

Membrantheorie des Ruhestromes der Haut. Vom Standpunkt der

---

[1]) Höber, loc. cit. S. 508.

[2]) Höber, Zeitschr. f. allg. Phys. **10**, 173 (1910).

[3]) Moore u. Roaf, Proceed. of the Roy. Soc. Ser. B. **73**, 382 (1904); **77**, 86 (1906).

[4]) R. Goldschmidt u. E. Pribram, Zeitschr. f. experiment. Therap. **6**, 1 (1909); ferner E. Pribram, Wien. Klin. Wochenschr. 21 Nr. 30 (1908); Pflügers Arch. **137**, 350 (1911).

Membrantheorien aus lassen sich auch manche elektromotorische Erscheinungen an der Haut klar legen. Bekanntlich findet man an der Haut vom Frosch bei Ableitung von Aussen- und Innenfläche mit Kochsalzlösung einen „einsteigenden", d. h. von der Aussenfläche durch die Haut zur Innenfläche hin gerichteten Ruhestrom, dessen Auftreten nicht, wie der Ruhestrom des Muskels, an das Zustandekommen einer Verletzung gebunden ist. Von Hermann ist dieser Strom als der Ausdruck der schleimbildenden Tätigkeit der Hautepithelien aufgefasst worden, die nach aussen gewandte schleimabsondernde Fläche der Zellen verhielte sich dann negativ gegenüber der nach innen gewandten Fläche, gerade so wie sich das eine Ende einer Muskelfaser, wenn es allein in dauerndem Tetanus verharrte, dauernd negativ gegen das andere Ende verhalten würde. Wir vergleichen danach also nicht, wie man zunächst ja auch geneigt sein könnte, die nach einer Richtung hin durch Sekretion alterierte Epithelzelle mit einem am einen Ende verletzten Muskel, sondern eben mit einem am einen Ende tätigen Muskel. Dann begreift man sofort, warum Narkotika den Hautstrom zum Verschwinden bringen, während sie den Ruhestrom des verletzten Muskels gar nicht verändern (siehe S. 465).

Hiernach können wir das Zustandekommen des Hautruhestromes auch grundsätzlich ebenso zu erklären versuchen, wie die Muskelströme. Wir können annehmen, dass die einwärts gerichtete relativ in Untätigkeit befindliche Fläche der Epithelzellen vorzugsweise für Kationen des Zellinneren durchlässig ist, während die nach aussen gerichtete Fläche des tätigen Teils, wie die Oberfläche einer tätigen Muskelstelle, für Kationen und Anionen gleichmässig erhöhte Durchlässigkeit hat. Wir können also die Haut ebenso als Konzentrationselement auffassen, wie den Muskel, und demgemäss auch erwarten, dass, ebenso wie bei diesem (S. 581), die elektromotorische Kraft der absoluten Temperatur proportional ist. Dies hat Lesser[1]) geprüft, er fand aber, dass es nicht zutrifft, sondern dass die Kraft viel schneller mit der Temperatur ansteigt. Das braucht indessen keinen Einwand gegen die Auffassung der Haut als Konzentrationskette zu bilden, da nicht bloss die Durchlässigkeit der Epithelinnenfläche, sondern auch die Aktivität der sezernierenden Aussenfläche von der Temperatur abhängen wird.

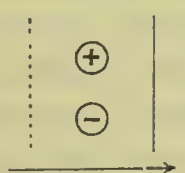
Von Galeotti[2]) ist eine andere Theorie des Hautruhestromes aufgestellt worden; er nimmt an, dass die Haut für *Na*-Ionen nur von aussen nach innen permeabel ist, dagegen nicht von innen nach aussen.

[1]) Lesser, Pflügers Arch. **116**, 124 (1907).

[2]) Galeotti, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 542 (1904).

Mangels jeder Analogie mit anderen Membranen wird man einer solchen Annahme nur beipflichten können, wenn sich gute Gründe dafür geltend machen lassen. Galeottis Hauptargument ist aber nur das, dass, wenn man von der Haut, statt mit Kochsalzlösung, mit einer Lösung von Chlorkalium ableitet, kein Strom nachzuweisen ist, was dafür sprechen soll, dass für K^+ keine solche gerichtete Permeabilität besteht, wie eben für Na^+. Es ist indessen schon von Lesser und von Bayliss[1]) eingewendet worden, dass die Haut auch stromlos ist, wenn man von beiden Seiten mit einer Kochsalzlösung ableitet, der etwas KCl zugesetzt ist. Hiernach ist es wohl das Richtigere, auch das Verhalten der Haut gegen Kaliumsalz ganz in Parallele zu stellen zu dem entsprechenden Verhalten beim Muskel. Eine Kaliumsalzlösung, ob rein oder mit Zusatz von Kochsalz, lähmt den intakten Muskel und macht den verletzten Muskel stromlos, indem sie die unverletzten Partien seiner Oberfläche für Kationen und Anionen gleichmässig durchlässig macht; entsprechendes kann man auch für die Epithelzellen der Haut annehmen.

Aber Bayliss schliesst sich trotz seines Gegenversuches doch der Meinung von Galeotti an, dass in der Haut eine gerichtete Permeabilität für Na^+ existiert, weil die Haut wie ein Gleichrichter funktioniert, d. h. bei Einschaltung in einen Wechselstrom vorzugsweise dessen eine Phase durchtreten lässt, und zwar diejenige, welche von der Hautaussenfläche zur Innenfläche gerichtet ist. Dies kann natürlich im Sinne der Hypothese von Galeotti gedeutet werden; es gibt aber auch eine einfachere Erklärung, die sich ohne weitere neue Hilfsannahme direkt aus der bisher vertretenen Auffassung der Ruheströme ergibt[2]). Sei in dem nebenstehenden Schema die gestrichelte Senkrechte die sezernierende durchlässige Aussenfläche einer Epithelzelle, die ausgezogene Senkrechte die Innenfläche mit intakter Plasmahaut. Ist nun diese Plasmahaut etwa allein für die im Zellinneren befindlichen Kationen, wie z. B. K^+, und etwa auch noch für die aussen befindlichen Cl-Ionen durchlässig, so kann offenbar nur ein von links nach rechts gerichteter elektrischer Strom die Zelle passieren.



Die Fähigkeit, als Gleichrichter zu funktionieren, kann also auch als Argument für die hier vertretene Membrantheorie verwendet werden. (Siehe hierzu auch S. 250.)

Die Kataphorese der Blutkörperchen und die Membrantheorie. Weiter deuten gewisse Erscheinungen bei der Kataphorese von

[1]) Bayliss, Biochem. Zeitschr. **11**, 226 (1908).
[2]) Höber, Zeitschr. f. Elektrochemie **15**, 519 (1909).

Zellen auf das Vorhandensein einer beschränkten Durchlässigkeit der Plasmahaut für Ionen. Gehen wir von den beiden Schemata Fig. 62 und 63 (S. 589) aus, welche zwei intakte Muskelfasern darstellen, Fig. 62 eine normale mit natürlich gerichteter Polarisation, die positive Lage der elektrischen Doppelschicht aussen, die negative innen, Fig. 63 eine Faser, bei der die Polarisation umgedreht ist durch Einlegen in eine starke Lösung eines Salzes, dessen Kation allein die Plasmahaut zu passieren vermag. Denken wir uns diese beiden Fasern in ein Potentialgefälle gebracht, so kann die positiv geladene Faser der Fig. 63 sich, wie ein grosses mehrwertiges Kation, zur Kathode bewegen, die Faser der Fig. 62 entsprechend zur Anode. Es ist also danach möglich, dass die Richtung der Kataphorese von Zellen und vor allem die Verschiedenheit der Kataphoreserichtung in verschiedenen Elektrolytlösungen uns über die Permeabilität der Plasmahaut Aufschluss gibt. Nun sind solche Kataphoreseversuche am einfachsten mit freien Zellen, wie z. B. mit Blutkörperchen anzustellen; Untersuchungen der Art[1]) haben folgendes ergeben:

Die roten Blutkörperchen bewegen sich in den isotonischen Lösungen aller möglichen Neutralsalze sowie in isotonischer Rohrzuckerlösung zur Anode. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass die Blutkörperchen unter diesen Umständen weder einseitig kationenpermeabel, noch einseitig anionenpermeabel sind; denn wäre ihre Plasmahaut bloss für Anionen permeabel, dann müssten sie in einer Rohrzuckerlösung zur Kathode wandern, weil einige Anionen versuchen werden, auszutreten, bis der elektrostatische Zug, der zwischen den im Inneren überschüssigen Kationen und den austretenden Anionen zustande kommt, dem ein Ende macht; und wäre die Plasmahaut der Blutkörperchen für Kationen durchlässig, dann müsste in dieser oder jener isotonischen Salzlösung, deren Kationenkonzentration jedenfalls über die Kationenkonzentration im Inneren der Blutkörperchen überwiegt, positive Ladung der Zellen zustande kommen. Beides trifft nicht zu. Die stets vorhandene negative Ladung ist offenbar auf den Aufbau der Plasmahaut aus anodischen Kolloiden, wie Lecithin und Eiweiss zu beziehen (siehe dazu S. 237 und 331); damit stimmt dann überein, dass die Blutkörperchen, gerade so wie Eiweiss- oder Lecithinbrocken, unter dem Einfluss dreiwertiger Kationen, wie Al^{+++}, Fe^{+++} oder La^{+++} kathodisch werden (S. 237 und 483).

[1]) Höber, Pflügers Arch. **101**, 627 (1904) u. **102**, 196 (1904). Siehe auch: Spiro u. L. J. Henderson, Biochem. Zeitschr. **15**, 114 (1908) u. Höber, ebenda **19**, 494 (1909), ferner S. 483.

Ganz anders gestaltet sich die Kataphorese der Blutkörperchen, wenn man sie mit Kohlensäure behandelt, sie verhalten sich dann so, als ob sie anionenpermeabel wären. Wenn man z. B. Blutkörperchen vom Menschen in einer isotonischen Rohrzuckerlösung bzw., um die Leitfähigkeit etwas grösser zu machen, in einer Rohrzuckerlösung mit 0·02 % Kochsalz suspendiert, und nun CO_2 einleitet, so bewegen sich die Körperchen alsbald zur Kathode, sie haben nun also positive Ladung angenommen. Natürlich liegt es nahe, diese Positivierung auf die Umladung der Plasmahautkolloide durch die *H*-Ionen der Kohlensäure zu beziehen, welche ja, wie wir früher sahen, gegenüber allen anodischen Kolloiden von ähnlicher Aktivität sind, wie etwa Al^{+++} oder Fe^{+++}. Aber — und das ist entscheidend — während es bei einem Gehalt der Suspensionslösung von 0·02 % *NaC* mit Leichtigkeit glückt, die Blutkörperchen durch CO_2 kathodisch zu machen, gelingt es nur äusserst schwer oder gar nicht in 0·8 % *NaCl*. Dies entspricht der Permeabilität für Anionen. Denn dann müssen eben die Blutkörperchen, in einer anionenarmen Lösung suspendiert, durch Hergabe einiger Anionen elektropositiv werden, und sie müssen umgekehrt in einer anionenreichen Lösung durch Aufnahme von Anionen negativ werden, bzw. negativ bleiben.

Mit dieser Erklärung stimmt eine Reihe von Tatsachen gut überein.

1. Würde die Umladung in der schwachen *NaCl*-Lösung doch nur auf der Umladung der Plasmahautkolloide durch die *H*-Ionen der Kohlensäure und nicht auf Anionenpermeabilität beruhen, und bliebe diese Umladung nur aus irgend einem nicht nachweisbaren Grunde bei den stärkeren *NaCl*-Lösungen aus, so müssten anodische Kolloide sich gerade so verhalten; in Wirklichkeit lassen sich aber Lecithin und anodische Kohlenpartikel durch CO_2 sowohl in verdünnter wie in stärkerer *NaCl*-Lösung positivieren.

2. Da die isotonische *NaCl*-Lösung für Blutkörperchen vom Frosch ca. 0·65 % ig, für Blutkörperchen vom Menschen ca. 0·95 % ig ist, so haben die ersteren wahrscheinlich weniger Anionen pro Volumeinheit in sich, als die letzteren. Dann müssen die ersteren aber auch in verdünnteren *NaCl*-Lösungen bei CO_2-Einleitung dauernd anodisch bleiben, als die letzteren. Und das stimmt tatsächlich. Während beide Sorten Körperchen leicht in 0·02 % *NaCl* positiviert werden können, verhalten sich die Froschkörperchen in ca. 0·3 % *NaCl*, die menschlichen erst in 0·5 %—0·7 % *NaCl* elektrisch neutral, und bleiben die Froschkörperchen schon von 0·5 % *NaCl* ab dauernd anodisch, die menschlichen erst von ca. 0·8 % ab.

Was für Kochsalzlösungen gilt, gilt ebenso auch für Lösungen von Na_2SO_4 und Na_2HPO_4, so dass zu schliessen wäre, dass auch Permeabilität für $SO_4^=$ und für $HPO_4^=$ besteht[1]).

Vertreibt man die eingeleitete Kohlensäure durch Luft, so nehmen die positiv gewordenen Blutkörperchen wieder die ursprüngliche negative Ladung an.

Diese Reversibilität des Vorganges erregt Bedenken an der Richtigkeit der hier gegebenen Erklärung, worauf Overton[2]) hingewiesen hat. Wenn nämlich in einer anionenarmen Lösung nach Einleiten von CO_2 die Blutkörperchen allein dadurch positiv werden, dass einige Anionen aus dem Innern herausdiffundieren, so ist nicht einzusehen,

[1]) **Galvanotropismus.** Durch die hier zum Nachweis der Ionenpermeabilität bei den Blutkörperchen verwendete Methode, die Beobachtung der Richtung der Kataphorese in ihrer Abhängigkeit von der Salzkonzentration des Mediums, wird es nahe gelegt, auch einige analoge Erscheinungen von einem Richtungswechsel im Galvanotropismus von Infusorien als Symptome einer Ionenpermeabilität aufzufassen und den Galvanotropismus danach überhaupt aus dem Bestehen einer Ionenpermeabilität herzuleiten. In der Tat haben sich denn auch Coehn u. Barrat [Zeitschr. f. allgem. Physiol. **5**, 1 (1905)] meiner Methode für die Untersuchung von Paramäcien bedient, sie haben die von Loeb und Budgett [Pflügers Arch. **65**, 518 (1897)] aufgefundene Tatsache bestätigt, dass Paramäcien in destilliertem Wasser zur Kathode, in starken $NaCl$-Lösungen zur Anode wandern, sie haben selbst festgestellt, dass dasselbe für stärkere $NaHCO_3$-Lösungen gilt, und haben dann auf diese Vorgänge meine Erklärungsweise angewendet, d. h. die Bewegungsrichtung auf das Bestehen einer Anionenpermeabilität zurückgeführt. — Aber meiner Ansicht nach versagt dieser Erklärungsmodus hier erstens deshalb, weil in 0·8% igen $NaCl$-Lösungen infolge veränderter Cilienstellung die Paramäcien auch ohne Strom sich in entgegengesetzter Richtung bewegen, als normal, nämlich rückwärts schwimmen [Pütter, Engelmanns Arch. f. Physiol. 1900, Suppl. Jennings, Journ. of comp. Neurol. and Psychol. **14**, 442 (1904)], und weil zweitens in der Kochsalzlösung die Schwimmrichtung allmählich von selbst wieder normal und der Galvanotropismus wieder kathodisch wird [Pütter, loc. cit., ferner: Bancroft, Pflügers Arch. **107**, 535 (1905)]. — Die Tatsachen des Galvanotropismus werden, glaube ich, bis jetzt noch immer am besten durch die Annahme von Loeb und Budgett erklärt, dass der konstante Strom an der Protoplastenoberfläche Änderungen von Ionenkonzentrationen herbeiführt, welche als Reize wirken, seien es nun Bewegungsreize oder auch Wachstumsreize, indem etwa, je nach der Natur der sich unter der Plasmahaut ansammelnden Ionen, die Permeabilität steigt oder sinkt (s. dazu Szücs, Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **52**, 326 (1911)] oder Dispersitätsänderungen der Kolloide in einem oder anderen Sinn erzeugt werden [s. Porodko, Ber. d. deutsch. bot. Ges. **30**, 16 u. 305 (1912)]; das Prinzip dieser Ionenkonzentrationsänderungen ist wohl in den Versuchen von Nernst und Riesenfeld (S. 551) und denjenigen von Bethe (S. 567) gegeben.

[2]) Overton, Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen II, 843—844 (1907).

wie ohne Arbeitsleistung diese entlang einem Diffusionsgefälle ausgetretenen Anionen beim Entfernen der Kohlensäure wieder in die Körperchen zurücktreten sollten; vielmehr müssten die Körperchen auch dann positiv bleiben. Die gegebene Erklärung verlangt also mindestens eine Ergänzung. Diese mag zum Teil damit zu geben sein, dass, wie wir gleich sehen werden, die Anionen im Innern der Blutkörperchen teilweise erst durch Reaktion von CO_2 mit Alkalieiweiss entstehen und beim Austreiben der Kohlensäure wieder verschwinden [1]).

Chemische Untersuchungen über die Ionendurchlässigkeit der Blutkörperchen. Lange bevor durch die elektrischen Messungen die Anhaltspunkte für das Bestehen einer Anionendurchlässigkeit bei den Blutkörperchen gewonnen wurden, war die gleiche Anschauung schon durch chemische Analysen begründet worden. Wenn man in Blut CO_2 einleitet, so nimmt die Menge des titrierbaren Alkalis im Serum zu [2]), sein Chlorgehalt nimmt ab [Zuntz, Hamburger, v. Limbeck [3])] (siehe auch S. 377). Dies ist zunächst folgendermassen gedeutet worden: die Kohlensäure spaltet aus salzartigen Verbindungen von Eiweiss und Alkali, welche sowohl im Serum als auch in den Blutkörperchen enthalten sind, das Alkali ab, es bildet sich Alkalikarbonat, in den Körperchen z. B. K_2CO_3, und dieses wandert ins Serum aus, dafür tritt $NaCl$ in die Körperchen ein. Diese Erklärung fusst auf der Tatsache, dass wirklich beim Durchleiten von CO_2 durch Serum die Menge des „diffusiblen Alkalis“ in diesem zunimmt (Loewy und Zuntz, Lehmann, Gürber, Hamburger) [4]). Aber gegen die Erklärung ist einzuwenden, dass nach Gürber die Verteilung von K und Na auf die Körperchen und auf das Serum durch die CO_2-Zufuhr keine nennenswerte Änderung erfährt [5]).

---

[1]) Siehe auch Höber, Biochem. Zeitschr. 19, 494 (1909).

[2]) Die Menge der OH-Ionen nimmt dagegen ab (Dunin-Borkowski, Anz. d. Akad. d. Wissensch. Krakau. Math.-natur. Kl. 1908, 318), was auch gar nicht anders möglich ist [Höber, Pflügers Arch. 99, 588 (1903)] und keineswegs, wie Dunin-Borkowski meint, im Widerspruch mit der weiterhin erörterten Auffassung von Koeppe und Hamburger steht.

[3]) Zuntz, Dissertation Bonn 1868; Hamburger, Zeitschr. f. Biol. 28, 405 (1892); Arch. f. Physiol. 1894, 419; Osmot. Druck u. Ionenlehre I. Wiesbaden 1902; v. Limbeck, Arch. f. experim. Pathol. 35, 309 (1895).

[4]) Loewy u. Zuntz, Pflügers Arch. 58, 511 (1894); C. Lehmann, ebenda 58, 428 (1894); Gürber, Sitzungsber. d. physik.-med. Ges. Würzburg 1895; Hamburger, Arch. f. Physiol. 1898, 1; Rona u. György, Biochem. Zeitschr. 56, 416 (1913).

[5]) Siehe dazu die Einwendungen von Hamburger, Arch. internat. de physiol. 10, 5 (1910).

Koeppe[1]) stellte deshalb die Hypothese auf, dass nur die durch die Reaktion zwischen den Alkalieiweissverbindungen und der Kohlensäure im Inneren der Körperchen frei werdenden Kohlensäureionen ins Serum auswandern, und dass in äquivalenter Menge dafür Chlorionen einwandern; er nahm also an, dass die Blutkörperchenoberfläche für Anionen permeabel ist, und schloss, dass der genannte Anionenaustausch in äquivalenten Mengen vor sich gehen muss, weil keine nennenswerte Differenz in der Zahl der negativen Ladungen in der Volumeinheit, Serum und Blutkörpercheninhalt bestehen kann. Die Annahme von Koeppe gibt in der Tat eine befriedigende Erklärung für die genannten chemischen Prozesse; nur bleibt zunächst noch zu erklären, welche Kräfte den Anionenaustausch veranlassen. Bei der Durchleitung der Kohlensäure durch das Serum und durch die Blutkörperchen werden in beiden Alkali- und Kohlensäureionen frei, in beiden muss also der osmotische Druck steigen[2]). Nun überwiegt der Gehalt an Alkalieiweissverbindungen im Inneren der Körperchen [Loewy[3])]; daher wird dort der osmotische Druck mehr steigen, als im Serum. Die Folge davon muss erstens sein, dass die Blutkörperchen bei Durchleitung von CO_2 durchs Blut infolge von Osmose anschwellen, und das Serum dementsprechend eingedickt wird; dies ist auch von v. Limbeck beobachtet worden. Zweitens muss sich ein Diffusionsgefälle für Kohlensäureionen vom Inneren der Körperchen zum Serum hin etablieren, und vorausgesetzt, dass bis dahin noch kein Konzentrationsgefälle für Cl^- vom Serum nach innen bestand, wird nun nach der Osmose ein solches entstanden sein. Es ist also anzunehmen, dass die Diffusionskräfte eine gegensinnige Wanderung der Anionen durch die Blutkörperchenoberfläche hindurch bewirken.

Mit der Hypothese von Koeppe stimmen auch andere Feststellungen überein:

1. Wenn man Blutkörperchen abzentrifugiert und sie in einer isotonischen Trauben- oder Rohrzuckerlösung suspendiert und dann CO_2 durchleitet, so wird die Flüssigkeit nicht alkalisch.

2. Wenn man durch einen Brei abzentrifugierter Blutkörperchen CO_2 leitet und dann die Blutkörperchen in eine reine isotonische $NaCl$-Lösung einträgt, so wird die Flüssigkeit viel stärker alkalisch, als wenn man die Durchleitung durch Blut vornimmt.

---

[1]) Koeppe, Pflügers Arch. 67, 189 (1897).

[2]) Siehe die Angaben S. 29.

[3]) Loewy, Pflügers Arch. 58, 462 (1894).

3. Wenn man Blutkörperchen in der isotonischen Lösung irgendeines indifferenten Natriumsalzes suspendiert und dann CO_2 einleitet, so wird die Lösung alkalisch (Hamburger). Auf Grund der bisherigen Annahme kann man das dahin deuten, dass die Plasmahaut der Blutkörperchen nicht bloss für Cl^-, sondern dass sie überhaupt für Anionen durchlässig ist; damit stimmt dann überein, dass sich, geradeso wie für das Chlor, auch für SO_4 und NO_3 nachweisen lässt, dass sie beim Einleiten von CO_2 aus der Suspensionsflüssigkeit in die Körperchen übertreten [Hamburger und van Lier[1])]. Nun hat Koeppe, wie gesagt, betont, dass, wenn ein Anionenaustausch durch die Oberfläche der Blutkörperchen hindurch erfolgt, dieser Austausch nur nach elektrisch äquivalenten Mengen vor sich gehen kann; 1 Cl^- kann sich also gegen 1 HCO_3^-, aber 1 $SO_4^=$ kann sich nur gegen 2 HCO_3^- austauschen. Diese Verschiedenheiten müssen sich dann aber im Mass der osmotischen Schwellung der Körperchen äussern, denn 1 $SO_4^=$ verändert die osmotische Spannung nur halb soviel, als 2 HCO_3^-. Mit diesen Forderungen der Hypothese stimmen die Experimente gut überein. Bringt man nämlich gleiche Quanta Blutkörperchen in die isotonischen Lösungen von Na_2SO_4, KNO_3, $NaNO_3$ und $NaCl$, leitet CO_2 durch und zentrifugiert, so zeigt es sich, dass sich aus der ersten Lösung ein kleineres Volumen Körperchen absetzt, als aus den drei anderen.

Die chemischen Untersuchungen bekräftigen also so weit das Ergebnis der elektrischen Beobachtungen, dass die Blutkörperchen anionendurchlässig sind.

Hinzuzufügen ist nur noch, dass nach Hamburger die durch die CO_2-Zufuhr eingeleiteten Verschiebungen von Wasser und von gelösten Bestandteilen durch Austreiben der Kohlensäure wieder rückgängig gemacht werden können, und dass dieses Hin und Her sich auch im Leben fortwährend entsprechend dem periodischen Wechsel von höherem und niederem CO_2-Gehalt des Blutes zwischen den Venen und den Arterien abspielt.

Ein Umstand ist aber mit der gegebenen Deutung der Vorgänge bisher unvereinbar, nämlich die Differenzen im Gehalt an den einzelnen Anionen, welche zwischen Blutkörperchen und Serum offenbar bestehen. Denn man sollte erwarten, dass, wenn ein freier Austausch zwischen den Anionen möglich ist, dieser auch zu einem Ausgleich der Konzentrationen führen muss bis auf kleine, dem wechselnden CO_2-Gehalt entsprechende Oszillationen um die dem Körper und dem Serum gemein-

[1]) Hamburger u. van Lier, Arch. f. Physiol. 1902, 492; auch Hamburger u. van der Schroeff, ebenda 1902, Suppl. 119.

samen Werte. Da das, wenigstens so weit man sich bisher ein Bild von der Zusammensetzung der Blutkörperchen in bezug auf die anorganischen Salze überhaupt machen kann, nicht der Fall ist, so wird wohl noch eine Revision der hier abgeleiteten Auffassung vorzunehmen sein. (siehe dazu besonders auch S. 377).

Dreizehntes Kapitel.

Die Permeabilität der Gewebe.

An der Oberfläche des Intestinaltraktes beginnend, durchzieht das höher organisierte Tier ein Strom von Lösung. Sein Weg führt zunächst durch die Wandungen des Intestinaltraktes hindurch, danach gelangt er in die Lymph- und Blutbahn, passiert sodann entweder verschiedene Organe des Körpers, um abermals in die Lymph- und Blutbahn zurückzukehren, oder geht von hier aus direkt in die Drüsen über und mündet schliesslich in deren Ausführungsgänge.

Den Antrieb zu seiner Bewegung erhält dieser Strom in erster Linie durch spezielle Vorrichtungen, welche auf die einzelnen Abschnitte seiner Bahn verteilt sind. Dazu kommt aber noch eine bedeutungsvolle allgemeine Ursache der Bewegung, welche auf folgendem beruht: auf dem Wege durch die Gewebe erfährt die Zusammensetzung des Stromes fortwährend Abänderungen, indem die Zellen der einzelnen Organe je nach der besonderen Natur ihres Stoffwechsels dem Strom bestimmte Stoffe entnehmen und andere an sie abgeben; dadurch werden fortwährend in der Kontinuität des Stromes örtliche Konzentrationsdifferenzen geschaffen, und diese können Bewegungen verursachen, welche teils in osmotischen Strömungen des Lösungsmittels, teils in Diffusionen der gelösten Stoffe bestehen. Was von den letzteren zwei mehr in den Vordergrund tritt, muss von der Permeabilität der Gewebe abhängen, welche etwa Intestinalinhalt und Blut oder Blut und Lymphe trennen, geradeso wie es von der Permeabilität einer zwischen das Protoplasma und eine Lösung eingeschalteten Plasmahaut abhängt, ob aus der Zelle ein osmotischer Strom von Wasser austritt, oder ein Diffusionsstrom von gelöster Substanz in sie eintritt.

Es wird nun die Hauptaufgabe des folgenden Abschnittes sein, die allgemeinen Ursachen der Strömung, die den Körper durchsetzt, d. h. also osmotische und Diffusionskräfte, von den speziellen Ursachen, den

lokal differenzierten Triebkräften, zu trennen, um auf die Weise zu einem tieferen Einblick in die der Aufnahme und der Abgabe von Substanzen beim höheren Organismus zugrunde liegenden Vorrichtungen zu gelangen[1]).

Resorption im Darm. Ich beginne mit demjenigen Abschnitt der Strömung, welcher von der Oberfläche des Intestinaltraktes bis zur Blut- und Lymphbahn reicht. Der Strömungsvorgang führt hier den Namen der Resorption. Wir wollen die Resorption speziell an der Stelle eingehender untersuchen, an der sie besonders charakteristisch verläuft, nämlich an dem Hauptresorptionsorgan, dem Dünndarm.

Die spezifische Triebkraft der Darmwand. Ich werde zunächst die Beweise dafür geben, dass die Dünndarmwand der Sitz einer speziellen Triebkraft ist, welche die Strömung vom Darmlumen her durch die Wand hindurch etabliert. Wenn man[2]) ein Stück Dünndarmwand, welches eben einem auf dem Höhepunkt der Verdauungstätigkeit getöteten Kaninchen entnommen ist, als Diaphragma in einem mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Gefäss ausspannt, derart, dass dadurch zwei völlig voneinander getrennte, mit der gleichen Lösung erfüllte Räume gebildet werden, so kann man beobachten, dass eine Zeitlang Lösung von derjenigen Hälfte des Gefässes, welcher die Schleimhautfläche zugekehrt ist, durch die Darmwand hindurch nach der anderen, an die Serosafläche angrenzenden Hälfte übertritt. Die Bewegung erlischt nach einiger Zeit; denn sie ist an das Überleben der Darmwand gebunden. Um einen osmotischen Vorgang kann es sich hier nicht handeln; denn beiderseits vom Diaphragma befindet sich ja genau die gleiche Lösung; vielmehr kann die Erklärung gar keine andere sein, als dass das Diaphragma von sich aus irgendwie die Kochsalzlösung durch sich hindurchtreibt.

Diese Arbeitsleistung erfordert natürlich den Aufwand von Energie in irgend einer Form, und man wird sich fragen, um was es sich dabei handelt. Jedenfalls ist von Brodie und Vogt[3]) eine sehr erhebliche Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureproduktion des Darms auch bei der Resorption von solchen Flüssigkeiten konstatiert worden, welche im Darm keine chemische Veränderung erfahren, näm-

---

[1]) Eine ausführlichere Behandlung dieses Themas siehe in v. Koranyi und Richters Handbuch „Physikalische Chemie und Medizin“: Höber, Die physikalische Chemie in der Physiologie der Resorption, der Lymphbildung und der Sekretion. 1907.

[2]) Reid, British medical Journal 1892 und Journ. of physiol. 26, 436 (1901).

[3]) Brodie u. Vogt, Journ. of physiol. 40, 135 (1910).

lich von Salzlösungen verschiedener Art und verschiedener Konzentration. Chemische Energie wird also für die Resorptionsarbeit verbraucht.

Als spezielle, Energie umwandelnde Maschinen sind schon vor mehr als 50 Jahren von E. Brücke[1]) die Darmzotten angegeben worden. Diese sollten als Transportmechanismus fungieren, indem sie bei ihren Bewegungen als Saug- und Druckpumpe wirken, durch die der in Lösung befindliche Darminhalt in die Lymphbahnen des Darms gepresst wird. Aber diese Anschauung kam wieder in Misskredit, hauptsächlich dadurch, dass man nachwies, dass sich im Ductus thoracicus von dem im Darme Resorbierten eigentlich nur das Fett vorfindet, aber nicht die Eiweisskörper und Kohlehydrate. Daraus wurde dann der Schluss gezogen, dass allein das Fett durch die Lymphbahnen, Kohlehydrate und Eiweisskörper jedoch durch die Blutgefässe resorbiert werden; wenn das aber wirklich der Fall ist, dann kann ja auch nicht die „Zottenpumpe", welche nach Brückes Theorie allen resorbierbaren Darminhalt in das zentrale Chylusgefäss der Zotte treiben soll, als Resorptionsapparat fungieren. Nun hat indessen Friedenthal[2]) mit vollem Recht gegen diese Schlussweise eingewendet, dass, wenn im Ductus thoracicus von resorbierten Eiweisskörpern und Kohlehydraten nichts nachzuweisen ist, damit noch lange nicht gesagt sei, dass in den weit entfernten Anfängen der Chylusgefässe des Darmes die Lymphe gerade so zusammengesetzt ist. Denn auf dem weiten Wege vom Darmgewebe bis zur Mündung des Ductus können die Eiweisskörper und namentlich Kohlehydrate längst die Lymphgefässe durch deren durchlässige Wandungen (siehe S. 631ff.) verlassen haben, oder osmotische Strömungen können die Konzentrationsdifferenzen mit der Umgebung, welche ursprünglich nach reichlicher Resorption wohl bestanden, ausgeglichen haben; es könnten also auch ganz gut alle drei Gruppen von Nahrungsstoffen zu Anfang in grösseren Mengen und Konzentrationen in den Chylusgefässen des Darmes enthalten gewesen sein, und zurückgeblieben wäre schliesslich eventuell in der ursprünglichen Verteilung allein das Fett, weil es die einzige ungelöste, sicher indiffusible und sicher osmotisch unwirksame Substanz ist.

Es erscheint also zunächst nicht berechtigt, dem Zottenmechanismus die Bedeutung eines Resorptionsmechanismus abzustreiten. Freilich hat Reid[3]) gezeigt, dass die Resorption aus einer Dünndarmschlinge gar

[1]) Brücke, Sitzungsber. d. Wien. Akad. 6, 214 (1851). Siehe auch: Graf Spee, Arch. f. Anat. 1885, 159.

[2]) Friedenthal, Arch. f. Physiol. 1900, 252ff.

[3]) Reid, Philosophical Transact. of the Royal Soc. Ser. B 192, 231 (1900).

keine Verzögerung dadurch erleidet, dass man ihre sämtlichen mesenterialen Lymphgefässe abbindet. Aber selbst darin kann ich noch keine vollgültige Widerlegung der Brückeschen Theorie erblicken, denn falls diese nichts weiter behauptet, als dass die Zotten den gelösten Darminhalt in das zentrale Chylusgefäss befördern, so bleibt im übrigen ganz unbenommen, anzunehmen, dass der weitere Weg sowohl in die Lymphgefässe, wie auch in die Blutgefässe führen kann.

In einem einzigen, bisher untersuchten Fall kommt allerdings die Zottenpumpe ganz sicher nicht in Frage. O. Cohnheim[1]) stellte nämlich fest, dass, wenn man den aus dem Körper herausgelösten Darm einer Holothurie mit Meerwasser füllt und dann in Meerwasser hineinhängt, sein Inhalt im Verlauf von mehreren Stunden sich vermindert oder ganz und gar verschwindet. Wiederum wird also eine Salzlösung, ohne dass eine osmotische Triebkraft dabei beteiligt ist, resorbiert, und die Vitalität des Prozesses äussert sich darin, dass er durch den Zusatz von Chloroform oder Fluornatrium zum Meerwasser alsbald zum Stillstand gebracht wird. Da nun aber im Darm der Holothurien Zotten noch nicht vorkommen, so kann auch Brückes Theorie für die Erklärung der Resorption nicht in Frage kommen. Es ist möglich, dass die spezifische, der Resorption dienende Triebkraft hier in den Epithelien zu suchen ist, in welche man vielleicht auch bei den übrigen Tieren die nachgewiesene, aber nicht sicher lokalisierte Triebkraft zu verlegen haben wird; man wird bei der Erklärung von Cohnheims Versuch aber auch noch die Wirksamkeit der in der Wand des Darmrohres der Holothurien enthaltenen Muskulatur[2]) mit in Rechnung ziehen müssen, solange nicht nachgewiesen ist, dass auch der aufgeschnittene Holothuriendarm, so wie in dem beschriebenen Versuch von Reid der Kaninchendarm, als Diaphragma das Meerwasser durch sich hindurchtreibt.

Nach all dem kann also an der Existenz einer spezifischen Triebkraft in der Darmwand nicht mehr gezweifelt werden; nur über ihre Natur kann man noch streiten.

Diffusion und Osmose bei der Resorption. Wenn man sich nun von der Beteiligung der allgemeinen Bewegungsursachen, der Diffusions- und der osmotischen Kräfte, überzeugen will, so muss man vor allem im Auge behalten, dass diese nicht für sich allein, sondern mit der eben nachgewiesenen spezifischen Triebkraft zusammen operieren. Nur wenn man das nicht beachtet, erscheint der Resorptionsvorgang

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie 33, 9 (1901).

[2]) Frenzel, du Bois-Reymonds Arch. 1882, 81.

völlig rätselhaft. Als Beispiel diene folgender Versuch von Heidenhain[1]), welcher an der an ihren Enden abgebundenen, durchs Mesenterium normal mit Blut versorgten Dünndarmschlinge eines Hundes ausgeführt ist:

In die Schlinge eingeführt			Resorptionsdauer	Entleert		
ccm	% *NaCl*	Gesamtmenge *NaCl*		ccm	% *NaCl*	Gesamtmenge *NaCl*
120	0·3	0.36	15′	18	0·60	**0·108**
120	0·5	0·6	„	35	0·66	**0·23**
117	1·0	1·17	„	75	0·90	0·67
120	1·46	1·75	„	**109**	1·20	1·31

Heidenhain entnahm diesem und ähnlichen Versuchen den Schluss, dass Diffusion und Osmose bei der Resorption keine wesentliche Rolle spielen; denn ihm erschien es damit im Widerspruch, dass aus stark hypotonischen Kochsalzlösungen (0.3—0·5 %) noch Kochsalz resorbiert wird, und dass aus einer stark hypertonischen Lösung (1·46 %) Wasser ins Gewebe übertritt. Beide Ergebnisse sowie die übrigen Daten des Protokolls werden aber sofort verständlich, wenn man bedenkt, dass neben Diffusion und Osmose auch noch die filtrierende Triebkraft sich geltend macht: Ein osmotischer Strom von Wasser vom Darmlumen ins Gewebe etabliert sich nach der Einverleibung der hypotonischen Lösungen, daher steigt deren Kochsalzgehalt; ein Diffusionsstrom von Kochsalz in der gleichen Richtung entsteht bei der hypertonischen Lösung; daher sinkt deren Kochsalzgehalt. Die hypotonischen Lösungen werden rasch resorbiert, weil sich zu der Triebkraft der osmotische Zug gesellt; die hypertonische Lösung wird sehr langsam resorbiert, aber sie wird doch resorbiert, weil die Triebkraft über die in der Richtung vom Gewebe zum Darmlumen wirkende osmotische Kraft überwiegt. Aus den hypotonischen Lösungen verschwindet trotz der andauernden Hypotonie Kochsalz, gerade so, wie auch aus einer verdünnten Kochsalzlösung, die man durch ein Filter in eine konzentrierte Lösung hineinfiltriert, Kochsalz verschwindet. Und genau so ist die filtrierend wirkende Triebkraft für die Resorption von Wasser aus der andauernd hypertonischen Lösung verantwortlich zu machen. Es sind also sämtliche in der Tabelle von Heidenhain enthaltenen Werte vollkommen verständlich.

Auf dieselbe Weise kann man auch eine Eigentümlichkeit des

[1]) Heidenhain, Pflügers Arch. **56**, 579 (1894).

Darmes erklären, auf welche O. Cohnheim[1]) zuerst aufmerksam gemacht hat. Verhielte sich die Darmwand wie eine tote Diffusionsmembran, so würde man erwarten, dass, wenn sie Blut und beispielsweise eine Traubenzuckerlösung voneinander trennt, Traubenzucker ins Blut, und Blutbestandteile, besonders das leicht diffusible und reichlich vorhandene Kochsalz, in die Traubenzuckerlösung diffundieren werden. Tatsächlich gestalten sich die Verhältnisse in dieser Weise, wenn man Traubenzuckerlösung in die serösen Höhlen, in Bauchhöhle oder Pleuraraum, bringt; nicht aber beim Dünndarm! Bringt man in diesen etwa eine hypotonische Traubenzuckerlösung, so findet man, dass das Wasser rasch, der Zucker langsamer aus ihr resorbiert wird; daher steigt der Traubenzuckergehalt im Darminhalt, und die anfänglich hypotonische Lösung wird allmählich mit dem Blut isotonisch. Prüft man nun zum Schluss des Versuches auf Kochsalz, so findet man, dass nicht mehr als 0·02—0·05% davon vorhanden sind. Um das Charakteristische an diesem Vorgang hervorzuheben, gebe ich zum Vergleich die Resultate zweier Resorptionsversuche mit derselben reinen Traubenzuckerlösung nach O. Cohnheim, von denen der eine an der Bauchhöhle vom Kaninchen, der andere am Dünndarm vom Hund gemacht ist:

Kaninchen. Bauchhöhle.

Zu Beginn:	50 ccm	3% Traubenzucker	
Nach 90 Minuten:	19·5 ccm	1% Traubenzucker	0·55% *NaCl*

Hund. Dünndarm.

Zu Beginn:	44 ccm	3% Traubenzucker	
Nach 25 Minuten:	19 ccm	3·8% Traubenzucker	0·04% *NaCl.*

Die Unterschiede sind höchst auffallend und typisch, und man sieht, dass sie sich nicht bloss auf den Kochsalz-, sondern auch auf den Traubenzuckergehalt beziehen. Auch dieses Verhalten des Darmes kann mit der Existenz der zellulären, filtrierenden Triebkraft in Zusammenhang gebracht werden (Höber): durch den Flüssigkeitsstrom, den die filtrierende Triebkraft in der Darmwand gegen das Gewebe hin erzeugt, wird die entgegengerichtete Diffusion der Blutbestandteile, insbesondere des Kochsalzes, hintangehalten; der weitere Effekt ist, dass die osmotische Druckdifferenz zwischen der Traubenzuckerlösung und dem Blut allein durch Osmose, also durch osmotische Einengung der Traubenzuckerlösung, und nicht durch Einwanderung von Kochsalz verkleinert wird; infolgedessen steigt der Traubenzucker-

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie **36**, 129 (1898).

gehalt, statt, wie bei einer unkomplizierten Diffusion, zu sinken. Zugunsten dieser Deutung kann man anführen, dass, wenn man eine stark hypertonische Lösung dem Darme einverleibt, so dass die osmotische Triebkraft vom Gewebe zum Darmlumen die entgegengerichtete zelluläre filtrierende Triebkraft überkompensiert, so dass also Wasser vom Gewebe ins Darmlumen übertritt, nun auch mit dem Wasser Blutsalze in den Darminhalt eindringen[1]). Und ebenso treten Blutsalze dann über, wenn man die physiologische Triebkraft durch Gifte, wie Fluornatrium, Chinin oder Arsenik etwas schwächt[2]); endlich treten sie auch dann über, wenn die Triebkraft von vornherein nur spärlich entwickelt ist, wie beim Holothuriendarm[3]), welcher von 20 ccm Meerwasser, die in ihn eingefüllt werden, selbst in 20 Stunden noch nicht alles resorbiert; dieser schwache Transportstrom ist nicht imstande, Traubenzucker oder Jodnatrium, welche man durch Einspritzung in die Leibeshöhle der Holothurien zu Körperbestandteilen macht, vom Hereindiffundieren in das den Darm füllende Meerwasser zurückzuhalten.

Man kann freilich der geschilderten Eigentümlichkeit der Stoffverteilung bei der Darmresorption auch noch eine andere Deutung geben. Cohnheim hat sie nämlich als ein Anzeichen dafür angesehen, dass die Darmmembran für gelöste Stoffe nur in der Richtung vom Lumen zum Gewebe durchlässig, in der entgegengesetzten Richtung dagegen undurchlässig ist; auch unter dieser Bedingung müsste sich die Resorption von Wasser und Traubenzucker so gestalten, wie sie sich de facto vollzieht. Zugunsten dieser Annahme kann man anführen, dass in der Tat von Hamburger[4]) durch zahlreiche Experimente an toten tierischen Membranen sowohl, wie an künstlichen Membranen gezeigt worden ist, dass die Durchlässigkeit von Wasser und von gelöstem Stoff in beiden Richtungen eine verschiedene sein kann, wofern die Membranen nicht homogen sind, sondern eine Struktur, eine „Aussenfläche“ und eine „Innenfläche“ besitzen. Allerdings sind die bisher nachgewiesenen Differenzen in der Durchlässigkeit in den zwei Richtungen nur relativ klein, lange nicht so gross, wie anscheinend bei der Darmmembran[5]).

Endlich wäre es möglich, dass die Seitigkeit in dem Verhalten des resorbierenden Darmes nach Art der früher beschriebenen, von Girard

---

[1]) Kövesi, Zentralbl. f. Physiol. **11**, 553 (1897); Höber, Pflügers Arch. **70**, 624 (1898) u. **74**, 246 (1899); Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **36**, 129 (1898).

[2]) Cohnheim, loc. cit.

[3]) Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **33**, 9 (1901).

[4]) Hamburger, Biochem. Zeitschr. **11**, 443 (1908).

[5]) Siehe hierzu auch S. 267 ff.

beobachteten kapillarelektrischen Membranphänomene zu deuten wäre; man könnte annehmen, dass das natürliche, in der Darmschleimhaut sitzende Potentialgefälle die Diffusion des Kochsalzes ins Darmlumen hinein in ähnlicher Weise erschwerte, wie das in Girards Versuchen an Gelatinemembranen und an der Froschhaut (siehe S. 250) der Fall war. Man könnte dafür anführen, dass, wie gesagt, Vergiftung des Darmes, also Aufhebung des natürlichen Potentialgefälles, auch die Seitigkeit für das Kochsalz aufhebt. Aber wir sahen auch schon, dass dieser Effekt der Vergiftung ebenso gut auch anders erklärt werden kann[1]).

Auf alle Fälle existiert also eine ganze Anzahl von Möglichkeiten, sich die charakteristischen Abweichungen bei der resorptiven Stoffwanderung vom gewöhnlichen Schema des Diffusionsvorganges auf physikalisch-chemischem Wege verständlich zu machen.

Einfluss der Zell-Lipoide. Die Beteiligung der Diffusion am Resorptionsakt kommt am deutlichsten zur Geltung, wenn man die Resorption lipoidlöslicher und lipoidunlöslicher Verbindungen miteinander vergleicht. Wenn man z. B. abwechselnd gleiche Mengen miteinander isotonischer Lösungen von Kochsalz und Äthylalkohol in den Dünndarm bringt, so zeigt sich[2]), dass der Äthylalkohol weit rascher resorbiert wird als das Kochsalz, und ähnliches gilt für viele andere lipoidlösliche Stoffe gegenüber lipoidunlöslichen (siehe auch S. 391). Ich gebe als Beispiel folgendes Versuchsprotokoll aus einer Versuchsserie von Katzenellenbogen[3]):

Eingeführt in den Darm			Resorptionsdauer	Entleert		
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ	% *NaCl*
Mannit + 0·4% *NaCl*	30	0·707	15′	19·0	0·687	0·361
Erythrit + 0·4% *NaCl*	30	0·722	„	17·5	0·668	0·402
Glyzerin + 0·4% *NaCl*	30	0·731	„	13·0	0·649	0·516
Erythrit + 0·4% *NaCl*	30	0·722	„	17·0	0·698?	0·405
Mannit + 0·4% *NaCl*	30	0·707	„	24·0	0·678	0·343
Erythrit + 0·4% *NaCl*	30	0·722	„	17·5	0·657	0·413
Mannit + 0·4% *NaCl*	30	0·707	„	24·0	0·679	0·333

Es sind die Resorptionsgeschwindigkeiten dreier verschieden wertiger Alkohole miteinander verglichen. Nach Overton (S. 359 und 404) sinkt deren Lipoidlöslichkeit (bzw. Oberflächenaktivität) mit der Zunahme der Zahl alkoholischer Hydroxylgruppen, Glyzerin ist von den dreien also

[1]) Über Bernsteins „elektroosmotischen Druck“ (Elektrobiologie. Braunschweig 1912) und die demselben beigelegte Bedeutung für die Resorption siehe S. 253.

[2]) Höber, Pflügers Arch. 74, 246 (1899).

[3]) Katzenellenbogen (unter Höber), Pflügers Arch. 114, 522 (1906).

am meisten lipoidlöslich, Mannit lipoidunlöslich. Das Protokoll ergibt nun erstens, dass die Volumabnahme der Lösungen in der Reihenfolge der Lipoidlöslichkeit anwächst, zweitens zeigen die Werte für die Gefrierpunktserniedrigungen Δ, dass von den sämtlich hypertonischen Lösungen die Glyzerinlösung während der Resorption am schnellsten der Isotonie mit dem Blut (Δ ca. 0·6°; siehe S. 29) zustrebt; die Kolonne, welche die *NaCl*-Prozente angibt, belehrt aber darüber, dass diese Verschiedenheit in der Geschwindigkeit der Annäherung an die Isotonie auf Rechnung der verschieden raschen Resorption der Alkohole zu setzen ist, die Glyzerinlösung, welche nach der Resorption den kleinsten osmotischen Druck hat, hat zugleich sogar den grössten Kochsalzgehalt; umso mehr folgt, dass das Glyzerin also am schnellsten resorbiert ist. Auf die Verschiedenheit der resultierenden *NaCl*-Gehalte komme ich später (S. 623) noch einmal zurück. Die Hauptsache ist das sichere Ergebnis, dass in diesem Versuche die Resorptionsgeschwindigkeit der Lipoidlöslichkeit parallel läuft. Zu dem gleichen Resultat führen auch andere Versuche[1]). Nur stark lipoidlösliche Verbindungen bilden eine Ausnahme, ihre Resorptionsgeschwindigkeit ist geringer, als man erwarten sollte. Begreiflicherweise; denn wir sahen ja früher, dass, je lipoidlöslicher eine Substanz ist, umso grösser ist ihre narkotische Kraft (S. 446); diese äussert sich aber ebenfalls beim Resorptionsakt, indem dadurch offenbar die spezifische Triebkraft gelähmt wird[2]).

Aus all dem folgt, dass Verteilung, Diffusion und Osmose neben der von der lebenden Darmwand entwickelten Triebkraft eine sehr wichtige Rolle spielen. Man entwirft also ein ganz verkehrtes Bild der Lehre von der Resorption[3]), wenn man unter Ignorierung der hier vorgebrachten Tatsachen, welche die Gesetze der physikalischen Chemie deutlich widerspiegeln, nur auf die Unterschiede zwischen den Ausgleichsvorgängen durch tote Membranen und durch die lebende Darmmembran hindurch hinweist und ohne den Versuch einer ins einzelne gehenden Analyse den Resorptionsvorgang en bloc als Lebensvorgang stempelt.

---

[1]) Die Abnahme der Resorptionsgeschwindigkeit äquimolekularer Lösungen von Alkohol über Harnstoff und Glyzerin zu Zucker, welcher die Abnahme der relativen Lipoidlöslichkeit entspricht, zeigen auch Resorptionsversuche von M. H. Fischer an der Bauchhöhle vom Meerschweinchen (The Lancet-Clinic, Juni 1912. Siehe auch S. 392). Den kolloidchemischen Erklärungsversuch von Fischer halte ich nicht für richtig (s. S. 386). — Siehe auch Kato, Internat. Zeitschr. zur Pathol. u. Ther. der Ernährungsstörungen 1, 315 (1910).

[2]) Siehe Katzenellenbogen loc. cit.

[3]) O. Cohnheim in Nagels Handbuch der Physiologie II, 608 ff. (1907).

Resorptionsweg lipoidlöslicher und lipoidunlöslicher Stoffe. Aus dem Parallelismus zwischen Resorptionsgeschwindigkeit und Lipoidlöslichkeit kann noch eine wichtige Konsequenz gezogen werden. Fragt man nämlich, warum eigentlich die lipoidlöslichen Verbindungen rascher resorbiert werden als die lipoidunlöslichen, so lautet natürlich die Antwort: weil sie die Plasmahaut der Zellen durchdringen, also auch durch das Protoplasma hindurch diffundieren können, während im Vergleich damit den lipoidunlöslichen Substanzen bloss die enge Passage zwischen den Zellen hindurch offen steht. Man kommt also zu dem merkwürdigen Schluss, dass die Salze, die Zucker, die Aminosäuren als lipoidunlösliche Stoffe interzellular resorbiert werden. Dies lässt sich für einige Fälle wirklich beweisen[1]).

Wenn man nämlich Salze der Farbstoffbasen, wie Methylenblau, Toluidinblau, Neutralrot, also Vitalfarben (siehe S. 426 ff.) vom Darm von Froschlarven oder ausgewachsenen Fröschen resorbieren lässt, so verbreitet sich der Farbstoff über alle Bestandteile der Darmschleimhaut, aber nicht gleichmässig; meist erscheinen Protoplasma, Kern und Interzellularsubstanz kaum gefärbt, während Granula von verschiedener Grösse den Farbstoff ganz stark gestapelt halten, so dass sie aufs intensivste gleichmässig durchgefärbt sind. Offenbar ist also die Granulasubstanz vor allen anderen ein brillantes Lösungsmittel für die Farbbasen; vielleicht besteht sie aus Lipoiden und hat daher ihre Färbbarkeit, während Kern, Protoplasma und Interepithelialmasse zwar auch den Farbstoff lösen, aber nicht leicht genug, als dass in den dünnen Schichten eines mikroskopischen Objektes die Färbung sehr distinkt sein könnte. Lässt man nicht-vitale Farbstoffe, wie wasserlösliches Anilinblau, Benzoazurin oder wasserlösliches Nigrosin resorbieren, so bleibt die Granulatinktion aus, wie wenn auch das Darmepithel für diese Farbstoffe wirklich nicht permeabel ist; man sieht aber auch interepithelial nichts Deutliches von Färbung. Das ist nun nicht weiter verwunderlich, da ja auch die Vitalfarben interepithelial kaum oder nicht sichtbar sind. Die avitalen Farben müssen dennoch die Darmwand passieren, denn der Harn färbt sich mit der Zeit ein wenig.

Diese Beobachtungen beweisen zunächst bloss, dass auch das Darmepithel für die sonst protoplasmalöslichen Farbstoffe durchgängig ist, aber nicht, dass die sulfosauren Farben oder sonstige nicht permeierende Stoffe bloss interzellular resorbiert werden. Wenn man nun aber versucht, das Farbstoffbasenbild einer Darmschleimhaut mit Hilfe von

[1]) Höber, Pflügers Arch. 86, 199 (1901), ferner Biochem. Zeitschr. 20, 56 (1909).

Ammoniummolybdat, das die Basen ausfällt, zu fixieren, so verändert sich das Bild binnen kurzem sehr auffällig. Man sieht, wie die Haufen gefärbter Granula allmählich verschwinden, indem der Farbstoff aus ihnen heraus und nach der Zellperipherie hinschwimmt, wo er in Form von Körnchen ausfällt, die sich zu einem anfangs feinen fädigen, dann zu einem dicken, aus Balken formierten Maschenwerk zusammenschliessen, welches die mehr oder minder diffus gefärbten oder sehr oft auch gänzlich ungefärbten Epithelien umschliesst[1]). Damit ist der Beweis für die interepitheliale Resorption wenigstens des Ammoniummolybdats gegeben. Denn Ammoniummolybdat dringt nicht in Zellen ein, man kann z. B. Spirogyren damit plasmolysieren. Es bleibt also in den Fugen zwischen den Zellen und reagiert nun da zunächst mit dem dort befindlichen Farbstoff, es entsteht eine Fällung; damit ist das Gleichgewicht, das sich vorher zwischen dem im Protoplasma und dem im Interzellularraum gelösten Farbstoff gebildet hatte, gestört. Es diffundiert dementsprechend Farbstoff aus der Zelle nach, der wieder niedergeschlagen wird, und so fort. Dadurch wird aber auch das dem Teilungskoeffizienten für die Farbe zwischen Protoplasma und Granulasubstanz entsprechende Gleichgewicht gestört, es diffundiert der Farbstoff auch aus den Granula heraus. Und so kommt es allmählich zu einer Entfärbung der Zelle durch das Molybdat. Anders wenn man nach der Farbstoffresorption den Darm erst in Osmiumsäure oder in Formaldehyd einlegt und dann erst in das Molybdat. Dann sind die Zellen durch das lipoidlösliche und darum rasch eindringende Zellgift, Formaldehyd oder Osmiumsäure (siehe S. 359) getötet, wenn das Molybdat zur Wirkung auf den Farbstoff kommt. Die im Leben für das Molybdat undurchgängige Plasmahaut ist jetzt durchgängig geworden, und der Farbstoff wird nun innerhalb der Granula gefällt, statt in die Interzellularräume extrahiert.

Ausser dem Ammoniummolybdat gibt es eine Reihe anderer Fällungsmittel für die Farbbasen, wie Sublimat, Pikrinsäure, Ammoniumpikrat, Platinchlorid, Kaliumplatinchlorür, Goldchlorid, Gerbsäure, die sich bezüglich ihrer Löslichkeit in lipoiden Substanzen voneinander unterscheiden, die danach teils in Protoplasten eindringen müssten, teils nicht durchgelassen werden dürften. Verhielte sich das Darmepithel in seiner Durchlässigkeit wirklich wie andere Zellen, so müsste sich das im Fixationsbild des gefärbten Darms nach Behandlung mit den Fixiermitteln äussern. Die lipoidlöslichen Mittel müssten die Granulafärbung erhalten, die unlöslichen die Interepithelialnetze erscheinen lassen. Tatsächlich trifft das zu: Sublimat

[1]) Die gleichen Beobachtungen machte J. Arnold (Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wissensch. 1911 Nr. 14. Dort auch gute Abbildungen). Siehe auch Gustav Schmidt (unter Garten), Pflügers Arch. 113, 512 (1906).

ist, wie wir früher schon sahen (S. 477), lipoidlöslich; Pikrinsäure löst sich in Alkohol, Äther, Xylol, Toluol, in kaltem Öl und in geschmolzenem Cholesterin; beide konservieren das vitale Färbungsbild mit seinen Granula vollkommen. Auch Goldchlorid gehört zu ihnen, während Platinchlorid zu Netzbildung führt. Das ist nicht ganz klar. Nach seinem physikochemischen Verhalten rangiert das Goldchlorid eigentlich in eine und dieselbe Gruppe mit Platinchlorid und verschiedenen anderen Platinsalzen, insofern als alle bei der Auflösung Wasser addieren und Säuren bilden[1]), wie $H_2{+}{+}\,[PtCl_4(OH)_2]{=}$ und $H_2{+}{+}\,[AuCl_3O]{=}$, die in ihrer Art, zu dissoziieren, anderen zweibasischen Säuren ähneln. Aber schon in ihrem Verhalten als Desinfizientien sind sie sehr verschieden; Goldchlorid ist ein starkes Desinfiziens, wenn auch nicht so stark wie Merkurichlorid; Platinchlorid desinfiziert fast gar nicht[2]). Und vielleicht ist dazu das Analogon, dass sich Goldchlorid etwas in Öl löst, Platinchlorid gar nicht. Allerdings ist es fraglich, ob das Goldchlorid nicht bei der Lösung gleichzeitig grossenteils chemisch verändert wird; jedenfalls nehmen die Öllösungen eine rote Färbung an und behalten sie auch nach dem Filtrieren, eine Färbung, die wahrscheinlich von suspendiertem kolloiden Gold herrührt, das durch Reduktion aus Goldchlorid entstanden ist. Auf alle Fälle gehört das Goldchlorid mit dem Sublimat und der Pikrinsäure nach der Art, das Resorptionsbild zu fixieren, in eine Gruppe. In die andere, die der Netzbildner, gehören dagegen das Ammoniumsalz der Pikrinsäure, Gerbsäure, Platinchlorid und Kaliumplatinchlorür. Sie sind alle ölunlöslich, also wohl auch lipoidunlöslich, und darum bleiben sie in den Interzellularräumen der Darmschleimhaut.

Durch diese verschiedenen Fixationsbilder mit ihrer verschiedenen Herkunft ist der Beweis geliefert, dass auch die Darmepithelien sich gegenüber gelösten Stoffen so verhalten wie andere Zellen, dass die Durchgängigkeitsverhältnisse ihrer Plasmahaut auf derselben Art auswählender Löslichkeit beruhen, wie die der anderen Protoplasten. Für uns sind alle diese Versuche an dieser Stelle aber deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie den Anteil der Diffusion an dem Resorptionsakt so gut demonstrieren, wie sonst nichts anderes. Dem aus diesen Versuchen von mir gezogenen Schluss, dass alle lipoidunlöslichen Stoffe, also z. B. auch Nahrungsstoffe, wie Zucker und die Salze, interzellular resorbiert werden, ist von Starling[3]) entgegengehalten worden, dass der Nachweis der interzellularen Resorption zuuächst nur für körperfremde Stoffe, wie z. B. für Ammonmolybdat, Platinchlorid oder Gerbsäure, geführt ist, und dass damit für den Resorptionsvorgang der normalen Ingesta noch nichts ausgemacht ist. Aber selbst zugegeben, dass Kochsalz, Traubenzucker und ähnliches von den Darmzellen aktiv aufgenommen (Kap. 8) und transportiert wer-

---

[1]) Hittorf und Salkowsky, Zeitschr. f. physik. Chemie 28, 546 (1899). Miolati u. Bellucci, Zeitschr. f. anorg. Chemie 26, 209 (1901).

[2]) Paul u. Krönig, Zeitschr. f. physik. Chemie 21, 414 (1896).

[3]) Starling in Oppenheimers Handbuch der Biochemie III, 2, 218 (1909).

den, so beweist die Tatsache, dass Alkohol, Glyzerin, Aceton und andere lipoidlösliche Stoffe immer noch viel rascher resorbiert werden, als die lipoidunlöslichen Zucker und Salze, mindestens das, dass die Zellen trotz der dem Darm innewohnenden Triebkraft und trotz aller etwaiger Anpassung an bestimmte Nahrungsstoffe den lipoidunlöslichen Stoffen auf alle Fälle einen ganz erheblichen Widerstand entgegensetzen, und dass neben den physiologischen Komponenten des Resorptionsaktes die physikochemischen Komponenten für die Aufnahme von Stoffen, wie z. B. das Glyzerin, direkt eine vorherrschende Rolle spielen.

Resorptionsgeschwindigkeit und Diffusionsgeschwindigkeit lipoidunlöslicher Stoffe. Auch wenn man von den lipoidlöslichen Stoffen absieht und allein die Resorptionsgeschwindigkeit verschiedener lipoidunlöslicher Stoffe untereinander vergleicht, stösst man auf Differenzen, welche eine Beziehung zur Diffusibilität andeuten. Vergleicht man z. B. die Resorptionsgeschwindigkeit von Kochsalz, Traubenzucker und Magnesiumsulfat, deren Diffusionsgeschwindigkeit in der genannten Reihenfolge abnimmt, so findet man, wie das folgende Versuchsprotokoll[1]) lehrt, dass Kochsalz am schnellsten, Magnesiumsulfat am langsamsten resorbiert wird:

Eingeführt in den Darm			Resorptionsdauer	Entleert		Bemerkungen
Lösung	ccm	Δ		cm	Δ	
$NaCl$	50	0·696	25′	26	0·583	Schlinge I
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	„	39	0·610	
$MgSO_4$	50	0·678	„	72	0·654	
$NaCl$	50	0·696	„	23	0·587	Schlinge II
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	„	45	0·693	
$MgSO_4$	50	0·678	„	54	0·668	
$NaCl$	50	0·696	„	26	0·585	Schlinge I
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	„	40	0·634	

Auch wenn man nur Salze untereinander vergleicht, ergibt sich ein Zusammenhang von Diffusionsgeschwindigkeit und Resorptionsgeschwindigkeit. Da als Mass der ersteren eine ausreichende Zahl von zuverlässigen Diffusionskonstanten aber nicht vorhanden ist, so ist man darauf angewiesen, die Diffusibilität der Salze aus ihren Eigenschaften zu erschliessen. Von diesen kommt in erster Linie die Wanderungsgeschwindigkeit ihrer Ionen in Betracht; nach den früheren Erörterungen (S. 98) folgt ja aus der Theorie der Elektrolytdiffusion von Nernst ohne weiteres, dass bei gleich stark dissoziierten Salzen die Diffusionsgeschwindigkeit um so grösser sein muss, je grösser die Wanderungsgeschwindigkeit ihrer Ionen. Der Theorie entsprechen folgende Werte:

[1]) Höber, Pflügers Arch. 74, 246 (1899).

Elektrolyt	Diff.-Geschw. $\frac{qcm}{sec.} \cdot 10^7$ (18°) (nach *Scheffer*[1]))	μ_∞ (18°) (nach *Kohlrausch*)	Wanderungsgeschwindigkeit
HCl	266	375·2	H = 318
NH_4Cl	150	128·6	NH_4 = 64·4
KCl	149	130·7	K = 64·6
$NaCl$	125	109·5	Na = 43·5
$LiCl$	112	100·7	Li = 33·4

Als zweites bestimmendes Moment kommt der Dissoziationsgrad hinzu; je kleiner er ist, um so kleiner ist auch im allgemeinen die Diffusionsgeschwindigkeit. Dies ist aus der Tatsache zu erschliessen, dass, während stark dissoziierte Salze, also Ionen, meistens die innere Reibung des Wassers vermindern, Nichtleiter sie fast immer erhöhen[2]), und zu den Nichtleitern gehören ja auch die undissoziierten Elektrolytmoleküle. Den Einfluss des Dissoziationsgrades illustriert folgende Tabelle:

Elektrolyt	Diff.-Geschw. (nach *Schuhmeister*[3]) und *Scheffer*)	Äquival. Leitf. bei $^1/_{10}$-Normalität	Äquival. Leitf. bei unendl. Verdünnung	Dissoziationsgrad bei $^1/_{10}$-Normalität
KCl	127	112·03	130·1	0·85
K_2SO_4	87	95·9	135·0	0·71
$NaCl$	97	92·02	108·99	0·84
Na_2SO_4	76	79·9	112·55	0·71
$MgSO_4$	32	50·1	110·4	0·45

Man kann daher auch annehmen, dass von den in der nun folgenden Tabelle in drei Gruppen abgeteilten Natriumsalzen die erste, vom Kochsalz gebildete Gruppe am schnellsten diffundiert, langsamer die zweite und am langsamsten die dritte Gruppe.

Salz	Anionen	Anionengeschwindigkeit	$\alpha = \frac{\mu_{32}}{\mu_\infty}$
Chlornatrium	Cl^-	70·2	0·893
Salpetersaures Natrium	NO_3^-	65·1	0·888
Äthylschwefelsaures Natrium	$C_2H_5SO_4^-$	41·6	0·871
Milchsaures Natrium	$C_3H_5O_3^-$	32·9	0·848
Phtalsaures Natrium	$^1/_2H_4C_8O_4^=$	51·9	0·759
Schwefelsaures Natrium	$^1/_2SO_4^=$	73·5	0·779
Malonsaures Natrium	$^1/_2H_2C_3O_4^=$	62·2	0·772
Bernsteinsaures Natrium	$^1/_2H_4C_4O_4^=$	56·2	0·775
Weinsaures Natrium	$^1/_2H_4C_4O_6^=$	57·9	0·766
Apfelsaures Natrium	$^1/_2H_4C_4O_5^=$	57·6	0·768

[1]) Scheffer, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 788 (1882); **16**, 1903 (1883). Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 390 (1888).

[2]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 51 (1892).

[3]) Schuhmeister, Wiener Akad. Ber. **79**, II, 603 (1879). Ferner: Long, Wied. Ann. **9**, 613 (1880).

Man wird ferner dementsprechend auch anzunehmen haben, dass die Resorptionsgeschwindigkeiten bei den verschiedenen Gruppen in derselben Abstufung differieren. Dies ist nach den Untersuchungen von Wallace und Cushny[1]) und von mir[2]) auch tatsächlich im grossen ganzen der Fall.

Man kann freilich gegen den so statuierten Parallelismus von Diffusions- und Resorptionsgeschwindigkeit auch mehrere Bedenken erheben. Erstens hat Mac Callum[3]) neuerdings gezeigt, dass Salze mit mehrwertigem Anion, wie Sulfate, Phosphate, Tartrate, die Sekretion von Darmsaft anregen. Man könnte daher die Langsamkeit der Resorption der Salze aus der dritten Gruppe auch so deuten, dass sie nur durch reichliche Sekretbildung vorgetäuscht ist. Gegen die volle Gültigkeit dieses Einwandes lässt sich aber zweierlei erwidern: von Schepowalnikow[4]) ist gezeigt, dass Atropin die Darmsaftabscheidung hemmt, wie Pilokarpin sie anregt[5]); die Differenzen in den Resorptionsgeschwindigkeiten finden sich in meinen Versuchen aber auch beim atropinisierten Tier. Ferner lehrt der Vergleich auch von binären Salzen mit verschiedener Diffusionsgeschwindigkeit untereinander, dass auch da die Resorptionsgeschwindigkeit der Diffusionsgeschwindigkeit parallel laufen kann. Ich führe dafür folgenden Versuch an[6]):

In den Darm eingeführt			Resorptionsdauer	Entleert	
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ
Valeriansaures Natrium	35	0·601	20′	25·0	0·626
Ameisensaures „	35	0·610	„	13·5	0·590
Valeriansaures „	35	0.601	„	25·0	0·621
Ameisensaures „	35	0·610	„	24·0	0·595

Die Differenz der Diffusionsgeschwindigkeiten folgt aus der Differenz der Anionengeschwindigkeiten (siehe S. 101). Immerhin ist zuzugeben, dass der von Mac Callum konstatierte Vorgang mit von Bedeutung sein kann[7]).

Ein zweiter Einwand gegen die Meinung, dass Diffusionsgeschwindigkeit und Resorptionsgeschwindigkeit einander parallel laufen, ist einer lehrreichen Untersuchung von Hedin[8]) über die Diffusion gelöster Stoffe durch toten Rinderdarm

[1]) Wallace u. Cushny, American. Journ. of physiol. **1**, 411 (1898); ferner Pflügers Arch. **77**, 202 (1899).

[2]) Höber, Pflügers Arch. **74**, 246 (1899). Siehe auch M. H. Fischer, The Clinic-Lancet. Juni 1912.

[3]) Mac Callum, University of California Publications **1**, 81 (1904) u. 115 (1904); **2**, 5 (1904).

[4]) Schepowalnikow, Dissertation Petersburg 1899. Nach Hermanns Jahresberichten 1900, 223.

[5]) Vella, zitiert nach Röhmann, Pflügers Arch. **41**, 417 (1887).

[6]) Katzenellenbogen (unter Höber), Pflügers Arch. **114**, 525 (1906).

[7]) Siehe hierzu ferner: Meltzer u. Auer, Journ. of physiol. **17**, 314 (1906); Auer, Americ. Journ. of physiol. **17**, 15 (1907); Journ. of Biol. Chem. **4**, 197 (1908); Bancroft, Journ. of Biol. Chem. **3**, 191 (1907); Pflügers Arch. **122**, 616 (1908); Frankl, Arch. exper. Pathol. **57**, 386 (1908); Chiari, ebenda **63**, 434 (1910).

[8]) Hedin, Pflügers Arch. **78**, 205 (1899).

zu entnehmen, aus welcher hervorzugehen scheint, dass die relativen Diffusionsgeschwindigkeiten für verschiedene Stoffe bei freier Diffusion so sehr von den Geschwindigkeiten bei Diffusion durch die tote Darmmembran differieren, dass eine Vergleichbarkeit zwischen den ersteren und den Resorptionsgeschwindigkeiten eigentlich von vornherein als ausgeschlossen gelten könnte. Einige der Ergebnisse Hedins sind in der folgenden Tabelle enthalten; in ihr bedeutet $b:a$ die Geschwindigkeit der freien Diffusion verschiedener Substanzen, bezogen auf die Traubenzuckergeschwindigkeit als Einheit, $\beta:\alpha$ den entsprechenden Quotienten bei Membrandiffusion; $\frac{\beta}{\alpha}:\frac{b}{a}$ ist dann der sogenannte „Dialysquotient", welcher aussagt, um wieviel die Membrandiffusion einer Substanz durch die Membran im Verhältnis zum Traubenzucker begünstigt oder beeinträchtigt wird.

Substanz	$\frac{b}{a}$	$\frac{\beta}{\alpha}$	$\frac{\beta}{\alpha}:\frac{b}{a}$
Traubenzucker	1	1	1
Glykokoll	1·38	1·38	1
Alanin	1·095	1·07	0·98
Harnstoff	1·325	1·48	1·12
Methylalkohol	1·565	1·90	1·21
Äthylalkohol	1·505	1·90	1·26
Isobutylalkohol	1·195	1·48	1·24
KCl	1·57	1·92	1·22
KNO_3	1·595	1·895	1·19
$NaCl$	1·445	1·75	1·21
$LiCl$	1·29	1·57	1·22
K_2SO_4	1·325	1·435	1·08
Na_2SO_4	1·22	1·31	1·07
$MgSO_4$	0·95	0·93	0·98

Fassen wir zuerst die Kolonne $\beta:\alpha$ ins Auge, deren Werte das Verhältnis der Diffusionsgeschwindigkeiten durch die Membran hindurch angeben, so könnte man wohl zunächst erwarten, in ihr sich nicht bloss die Geschwindigkeitsverhältnisse der freien Diffusion widerspiegeln zu sehen, sondern auch diejenigen der Resorption, da der verwendeten Membran durch das Absterben ja eigentlich nur die spezifische Triebkraft genommen zu sein scheint. Aber beides ist ganz und gar nicht der Fall. Vor allem fällt es beim Vergleich mit den Werten $\frac{b}{a}$ auf, dass die Bewegung der binären Salze durch die tote Membran ganz beträchtlich gegenüber der freien Diffusionsbewegung begünstigt ist. Die Dialysquotienten lehren zwar, dass dasselbe auch für einige andere Substanzen, wie Harnstoff und die einwertigen Alkohole, gilt. Aber dies ist ohne weiteres verständlich, sobald man bedenkt, dass es sich dabei um lipoidlösliche Substanzen handelt, deren Durchtritt von der toten Membran, die durch ihren Tod nichts von ihren Lipoiden eingebüsst hat, natürlich gerade so begünstigt wird, wie von der lebenden Membran. Es bleibt also nur auffällig und der Erklärung bedürftig, warum die binären Salze relativ so leicht durch die tote Membran passieren, so leicht, dass sie an Geschwindigkeit nicht hinter den lipoidlöslichen, durch den Lipoidgehalt der Membran begünstigten Stoffen zurückstehen, und dies bedarf umso mehr der Erklärung, als die lebende Darmhaut keines-

wegs dieselbe Eigenschaft hat; denn die Resorptionsgeschwindigkeit der lipoidlöslichen übertrifft durchaus diejenige aller neutralen anorganischen Salze. Die Erklärung ist nun meiner Meinung nach darin zu suchen, dass die Darmhaut mit dem Tod ihre Permeabilitätseigenschaften total ändert infolge des Absterbens ihrer Plasmahäute. Dadurch werden erstens, da nur die Plasmahäute lebender Zellen für die Salze ein Diffusionshindernis bilden, die Diffusionswege für diese stark erweitert. Aber das allein könnte noch nicht die direkte im Dialysquotienten zum Ausdruck kommende Begünstigung des Durchtritts der binären Salze durch die tote Membran gegenüber anderen lipoidunlöslichen Stoffen, wie etwa dem Glykokoll oder den Sulfaten, erklären, wenn nicht noch ein zweiter Prozess hinzukäme, der wohl in folgendem bestehen dürfte: wenn die Plasmahäute der Zellen absterben und damit durchlässig werden, dann werden auch die Kolloide des Protoplasmas den Salzen zugänglich, und sie quellen unter dem Einfluss der binären Salze, der Nitrate und Chloride, unter dem Einfluss der Sulfate schrumpfen sie dagegen eher; die Chloride und Nitrate lockern also die tote Membran auf und machen sie für sich selbst zugänglicher, als das andere lipoidunlösliche Stoffe vermögen. So kommt es, dass gerade die Chloride und Nitrate besonders leicht passieren (siehe hierzu S. 317, 346 und 499).

Endlich drittens zweifeln Róth-Schulz und Körösy[1]) an dem genannten Parallelismus zwischen Resorptions- und Diffusionsgeschwindigkeit, weil er nach ihrer Meinung höchstens unter der Bedingung aufgefunden werden kann, dass das Konzentrationsgefälle zwischen Darmlumen und Blut, resp. Lymphe für die verschiedenen in den Resorptionsversuchen verwendeten Substanzen, welche in isotonischer Lösung in den Darm gebracht werden, gleich gross ist. Hiervon kann ja aber in der Tat nicht die Rede sein. Denn für Substanzen wie Traubenzucker, $SO_4^{=}$, Valeriansäure- oder Ameisensäureanionen ist die Konzentration im Blut gleich Null oder fast gleich Null, für $Cl-$ und vor allem $Na+$ ist sie dagegen ziemlich beträchtlich. Deshalb erscheint es zunächst wirklich nicht begreiflich, dass isotonische Lösungen nach Mass der Diffusionsgeschwindigkeiten resorbiert werden sollen; vielmehr sollte namentlich $NaCl$ viel langsamer aus dem Darm verschwinden. Die Erklärung ergibt sich auch hier, wenn man berücksichtigt, dass der Resorptionsvorgang aus mehreren Faktoren kombiniert ist. Es wurde bereits erwähnt, dass die Viskosität einer Lösung mit der Diffusibilität der in ihr gelösten Substanz zusammenhängt. Die Diffusibilität wird ja im allgemeinen auf die Grösse der Reibung der gelösten Substanz an dem Lösungsmittel zurückgeführt; diese Reibung muss sich auch dann äussern, wenn verschiedene Partien der Lösung gegeneinander verschoben werden, wie etwa bei der Filtration, bei der die Hauptmasse der Lösung an ihren der Filtermasse adhärierenden Teilen vorbeigetrieben wird. Die Leichtigkeit, mit welcher eine Lösung durch eine poröse Masse hindurchpassiert, ist daher ein Mass ihrer inneren Reibung und zugleich im allgemeinen ein Mass für die Diffusibilität ihrer gelösten Bestandteile. Nun wirkt ja aber die spezifische Triebkraft im Darm als eine Filtrationskraft; daher muss sich, wenigstens im wesentlichen, unabhängig von der Beschaffenheit der Lösung, die sich jenseits des Filters befindet, und in die hinein filtriert wird, d. h. unabhängig von der Blutzusammensetzung, der Effekt dieser Filtration nach der inneren Reibung

[1]) Róth-Schulz u. Körösy, Arch. intern. de Physiol. 1, 457 (1904). Siehe auch: Körösy u. Lobmayer ebenda 1, 484 (1904).

des Filtrierenden, also nach der Diffusibilität des Gelösten richten. So ergibt sich also, dass man eher von einem Parallelismus von Resorptionsgeschwindigkeit und innerer Reibung als von einem Parallelismus zwischen Resorption und Diffusion reden sollte. (Siehe hierzu auch S. 397.)

Schliesslich weisen aber doch noch einige Tatsachen darauf hin, dass der Resorptionsakt sich komplizierter gestaltet, als es bis hierher erscheint, dass die drei Faktoren: spezifische, filtratorisch wirkende Triebkraft, Osmose, Diffusion nicht den ganzen Erscheinungskomplex ausmachen. Wir wollen dabei davon absehen, dass sich an manchen resorbierten Substanzen schon innerhalb der Resorptionsmembran chemische Veränderungen abspielen — man denke an die Veränderungen von Kohlehydraten, Albumosen, Peptonen u. a. —, welche wegen der damit verknüpften Konzentrationsveränderungen auf die Diffusion zurückwirken müssen. Dann bleiben aber immer noch Erscheinungen übrig, welche auf besondere, in Anpassung an die Funktion ausgebildete Fähigkeiten des Resorptionsorgans hindeuten.

Leistung von Konzentrationsarbeit bei der Resorption. Es ist vielleicht schon bei der Betrachtung des Protokolls auf S. 613 aufgefallen, dass eine Lösung, welche neben Mannit noch 0·4 % *NaCl* enthält, bei der Resorption ihren Kochsalzgehalt vermindert, obgleich das Blutplasma 0·5—0·6 % *NaCl* enthält. Es ist also vom Darm gegen das Konzentrationsgefälle Kochsalz befördert worden. Bei der Resorption der Lipoidlöslichen, Erythrit und Glyzerin, zusammen mit dem Kochsalz ist das nicht geschehen. Ganz ähnlich ist der folgende Versuch[1]) verlaufen:

In den Darm eingeführt			Resorptionsdauer	Entleert		
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ	% *NaCl*
Harnstoff + 0·45 % *NaCl*	50	0·72	10′	23	0·65	
Glykokoll + 0·45 % *NaCl*	50	0·71	„	39	0·65	0·351
Harnstoff + 0·45 % *NaCl*	50	0·72	„	20	0·63	0·472
Aceton + 0·45 % *NaCl*	50	0·76	„	15·5	0·59	0·631
Glykokoll + 0·45 % *NaCl*	50	0·71	„	33·5	0·67	0·316
Harnstoff + 0·45 % *NaCl*	50	0·72	„	14·5	0·59	0·521
Glykokoll + 0·45 % *NaCl*	50	0·71	„	36	0·64	0·329

Bei Mitresorption des lipoidunlöslichen Glykokolls ist der *NaCl*-Gehalt demnach von 0·45 % auf 0·35—0·32 % gesunken, also ist wiederum vom Darm eine Konzentrationsarbeit geleistet worden. Der Darm vermag also offenbar ganz ähnliches zu leisten wie die Niere, welche

[1]) Siehe Katzenellenbogen, Pflügers Arch. **114**, 522 (1906).

ja ebenfalls manche Stoffe, wie vor allem Harnstoff und Kochsalz, in dem Produkte ihre Tätigkeit anreichert. Dass diese Leistung bei der gleichzeitigen Mitresorption der Lipoidlöslichen nicht sichtbar wird, hängt natürlich damit zusammen, dass die Lipoidlöslichen so rasch resorbiert werden, dass dadurch die restierende, vorwiegend *NaCl* enthaltende Lösung hypotonisch wird, und ihr nun osmotisch vom Blut noch Wasser entzogen wird, so dass der Kochsalzgehalt trotz der dagegen ankämpfenden Konzentrationsarbeit steigt[1]).

Von Cohnheim[2]) ist schon früher etwas ähnliches beobachtet worden. Bringt man nämlich in den isolierten Darm von Octopus oder Eledone, in Meerwasser gelöst, Jodnatrium, so wird dieses in einigen Stunden total aus dem Darminhalt herausresorbiert und kann in dem Blut, in welchem der Darm schwimmt, nachgewiesen werden.

Auch in diesem Fall muss also von dem Darm eine Konzentrationsarbeit geleistet worden sein. An welche Elemente sie gebunden zu denken ist, ist vorderhand nicht zu sagen. Jedenfalls ergibt sich aber aus diesen Tatsachen, dass das, was vorher als die spezifische Triebkraft bezeichnet wurde, d. h. die Wirkung, welche die lebenden Zellen auf den Resorptionsprozess ausüben, wohl nichts Einheitliches ist, sondern in mehrere Summanden zerlegt werden muss, von denen jeder ein Rätsel für sich bedeutet[3]). —

Resorption durch die Körperoberfläche. Wir haben bisher den eingangs erwähnten Strom von Lösung, welcher den Körper passiert, auf seiner ersten Etappe verfolgt. Bevor wir ihm nun weiter nachgehen, wollen wir den Eintritt von Substanz durch noch eine andere Eingangspforte erörtern, nämlich den Eintritt durch die Körperoberfläche mancher Tiere. Dieser Vorgang ist nämlich im Zusammenhang mit früher Besprochenem für uns von einigem Interesse.

Bei Gelegenheit der Erörterung über den osmotischen Druck der Organismen (Kap. 2) wurde festgestellt, dass bei den typisch poikilosmotischen Wassertieren (S. 37) der osmotische Druck des Innenmediums stets mit dem des Aussenmediums übereinstimmt, während er bei den homoiosmotischen, bzw. annähernd homoiosmotischen entweder kleiner oder grösser ist. Das erste Faktum legt die Vermutung nahe, dass bei den poikilosmotischen, also bei den wirbellosen Meerestieren

---

[1]) Siehe auch: Finkelstein, Dissertation Zürich 1910.

[2]) O. Cohnheim, Zeitschr. physiol. Chemie **35**, 416 (1902).

[3]) Siehe ferner über die elektive Resorption der Eisensalze unter den übrigen Schwermetallsalzen: Höber, Pflügers Arch. **94**, 337 (1903) und Festschrift für J. Rosenthal 1906, 335 [Ref. in Hermanns Jahresber. **15**, 246 (1906)].

und Selachiern, die Totalität der Körperoberfläche für Wasser und für gelöste Stoffe durchlässig ist; und es wäre zu prüfen, ob diese Vermutung richtig ist. Das zweite Faktum führt zu der Frage, welche Permeabilitätseigenschaften die Körperoberfläche der Homoiosmotischen hat, und durch welche Vorrichtungen die osmotische Druckdifferenz zwischen diesseits und jenseits der Oberfläche aufrecht erhalten wird.

Durchlässigkeit der Körperoberfläche bei wirbellosen Meerestieren und Selachiern. Die erste Frage ist relativ leicht zu beantworten. Bringt man marine Crustaceen oder Echinodermen in konzentriertes Meerwasser, so nehmen sie an Gewicht ab; bringt man sie in verdünntes Meerwasser, so nehmen sie zu[1]). Danach ist es am wahrscheinlichsten, dass die Gleichheit der osmotischen Drucke von Aussen- und Innenmedium jeweilen durch Osmose von Wasser zustande kommt. Mit dieser Annahme stimmen dann auch folgende Beobachtungen gut überein: 1. Wenn man zu Meerwasser, in welchem Seeigel oder Holothurien leben, Rohrzucker oder Ammoniumsulfat zusetzt, so gehen diese nicht in die Leibeshöhlenflüssigkeit über[2]); 2. Natriumnitrat, mit dem man den osmotischen Druck von Meerwasser gesteigert hat, ist zwar im Blut von Carcinus maenas, der sich darin aufhält, nachzuweisen, aber der osmotische Druckausgleich zwischen aussen und innen ist längst vollzogen, wenn die chemische Differenz noch erheblich ist, und das Nitrat ist wohl vom Intestinaltrakt aus und nicht von der Haut aus zur Resorption gelangt; jedenfalls ist es im Intestinaltrakt nachzuweisen[3]). Endlich 3. ist es schon lange[4]) bekannt, dass im Blut der Selachier 2—3% Harnstoff enthalten sind, und doch hat dies Blut und das Meerwasser den gleichen osmotischen Druck; der gleiche Druck wird demnach durch verschiedene chemische Substanzen bedingt, und in der Tat enthält das Selachierblut auch bloss 1·6% Kochsalz, während das Meerwasser sowie das Blut der poikilosmotischen Avertebraten um 3% enthält[5]). Also kann auch die Körperoberfläche der Selachier nicht für die gelösten Stoffe permeabel sein, sondern sie ist es wohl nur für das Wasser. Dafür spricht auch, dass, wenn man Selachier in konzentriertes Meerwasser bringt, der osmotische Druck ihres Blutes zwar

[1]) Quinton, Compt. rend. de l'Acad. **131**, 952 (1900); Henri u. Lalou, ebenda **137**, 721 (1903).

[2]) Henri u. Lalou, loc. cit.

[3]) Fredericq, Arch. de biolog. **20**, 709 (1904). Siehe auch: Quinton, loc. cit.

[4]) v. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chemie **14**, 576 (1890). Siehe auch: Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 385 (1905); Hofmeisters Beitr. **8**, 455 (1906), u. **9**, 50 (1906).

[5]) Fredericq, Bull. d. l'Acad. Roy. de Belgique 1901, 68.

steigt, aber doch das Verhältnis von Kochsalz und Harnstoff im Blut ungeändert bleibt[1]).

Es scheint also nach all dem, als ob auch diejenigen Tiere, welche keinen „Eigendruck" haben, doch wenigstens ihre „chemische Eigenart" bewahren können.

Durchlässigkeit der Körperoberfläche bei Süsswassertieren; Osmoregulation. Viel schwieriger erscheint die Beantwortung der Fragen, welche sich auf die osmotischen Verhältnisse bei denjenigen Tieren beziehen, deren Innendruck von dem Druck des Mediums abweicht. Beginnen wir mit den Süsswassertieren, deren Säfte, wie früher gezeigt wurde (S. 38), einen weit höheren osmotischen Druck haben als ihre Umgebung! Dieser Druck ist mindestens einigermassen konstant; darum ist es von vornherein ja höchst unwahrscheinlich, dass die Körperoberfläche für die in den Säften gelösten Stoffe durchlässig ist. Wie steht es aber mit der Durchlässigkeit für Wasser? Falls diese existiert, dann müssen irgendwelche osmoregulatorischen Einrichtungen (S. 34) bestehen, durch welche die Druckdifferenz dauernd aufrecht erhalten wird. Das Einfachste wäre freilich, wenn die Körperoberfläche auch für Wasser undurchlässig wäre, wie etwa die des Menschen, der beim Aufenthalt im Wasser auch keine osmoregulatorischen Einrichtungen braucht, um nicht infolge der Druckdifferenz zwischen Blut und Wasser aufzuquellen. Von solch einer totalen Impermeabilität kann aber hier gar nicht die Rede sein. Schon P. Bert[2]) wusste, dass Süsswassertiere durch die Körperoberfläche Wasser abgeben können, wenn man sie in Salzlösungen einsetzt. Also sind sicher besondere Einrichtungen zur Aufrechterhaltung der Druckdifferenz nötig. Man hat zu ihrer Erklärung angenommen, dass die Wasserpermeabilität eben nur einseitig, in der Richtung von innen nach aussen, entwickelt ist. Aber auch das ist unrichtig. Aufgeklärt ist diese ganze Angelegenheit erst durch eine Untersuchung von Overton[3]), welcher eine überraschend einfache Antwort gibt. Diese lautet: Die Haut von Amphibien hat ungefähr dieselben osmotischen Eigenschaften, wie die Plasmahaut der Zellen, sie ist nach beiden Richtungen permeabel für die lipoidlöslichen Stoffe und für Wasser, und im Vergleich dazu impermeabel für die lipoidunlös-

[1]) Fredericq, Arch. de biolog. **20**, 709 (1904).

[2]) P. Bert, Compt. rend. de l'Acad. 1883; siehe auch Durig, Pflügers Arch. **85**, 446 (1901); Backman u. Sundberg, Pflügers Arch. **148**, 396 (1912); Brunacci, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 1167 (1912); Pflügers Arch. **150**, 87 (1913); Durig, Biochem. Zeitschr. **50**, 288 (1913).

[3]) Overton, Verhandl. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. **36**, 277 (1904).

lichen Stoffe; daher saugt der von der Haut umschlossene Körper fortwährend Wasser an und müsste demnach aufquellen, wenn nicht dem osmotischen Einstrom ein durch kontinuierliche Nierenarbeit vollzogener Wasserexport die Wage hielte.

Diese Sätze werden hauptsächlich durch folgende Tatsachen bewiesen: Frösche, welche durch Austrocknen 25—30% ihres Gewichtes eingebüsst haben, nehmen wieder ihr ursprüngliches Gewicht an, wenn man sie in Wasser so eintaucht, dass sie nicht trinken können. Verschliesst man normalen unausgetrockneten Fröschen die Kloake, so steigt ihr Gewicht fort und fort, wenn sie sich in reinem Wasser befinden; dabei füllt sich erst die Blase mit Harn von äusserst geringem osmotischen Druck[1]), dann auch von der Blase aus der ganze Magendarmkanal. Die Gewichtszunahme erfolgt um so rascher, je höher die Temperatur. Wird aber der Frosch mit verschlossener Kloake statt in Wasser in Kochsalzlösung gesetzt, so nimmt sein Gewicht umso weniger zu, je höher der Kochsalzgehalt ist, bis er in 0·6—0·7%igen Lösungen sein Anfangsgewicht beibehält. Auch in der mit 0·6% *NaCl* isotonischen 0·8%igen *KCl*-Lösung behält er sein Gewicht, und es treten wochenlang keinerlei Vergiftungserscheinungen ein, obgleich 0·1% *KCl* im Blut genügen, um Lähmungen herbeizuführen. Die Haut ist also impermeabel für *KCl*. Und das gleiche gilt für andere Salze, wie $BaCl_2$ und für die nichtvitalen sulfosauren Anilinfarben. Dagegen ist die Haut leicht durchgängig für Methyl- und Äthylalkohol, Äther, einwertige Ketone, Farbbasen, genug für gut lipoidlösliche, und schwer durchlässig für die weniger lipoidlöslichen, wie Glyzerin und Harnstoff.

Nach diesen Experimenten hat man also bei den Amphibien und nach Overton wahrscheinlich auch bei Würmern und Schnecken des Süsswassers die osmoregulatorische Einrichtung, welche das von innen nach aussen gerichtete Druckgefälle dauernd aufrecht erhält, in den Exkretionsorganen zu suchen, welche unausgesetzt osmotische Arbeit zu leisten haben.

In diesem Zusammenhange ist auch noch eine Beobachtung von Dakin[2]) am Aal von Interesse. Wenn man einen Aal, dessen Blut bei —0·57° gefriert, in Nordseewasser mit einem Gefrierpunkt von —1·9° bringt, so steigt sein osmotischer Druck, aber keineswegs bis zu 1·9° Δ, sondern die Steigerung macht bei 0·745° Δ Halt, also bei einem Wert, welcher etwa einem Mittelwert der für die Teleostier der Nordsee ge-

[1]) Über den osmotischen Druck von Frosch-Harn siehe Toda und Taguchi, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 87, 371 (1913).

[2]) Dakin, Biochem, Journ. 3, 273 (1908).

fundenen Zahlen darstellt (siehe S. 36). Irgendwie vermag sich also der Aal bei seinem Übergang vom Süsswasser ins Meerwasser gegen eine zu grosse Konzentrierung seiner Säfte zu wehren. Welche Mittel ihm dazu zur Verfügung stehen, ist unbekannt.

Osmoregulation bei den homoiosmotischen Meerestieren. Vor dem gleichen Rätsel stehen wir bis jetzt bei dem Verhalten aller wirklich oder relativ homoiosmotischen Meerestiere, bei denen zeitlebens ein Druckgefälle besteht, welches demjenigen bei den Süsswassertieren entgegengesetzt verläuft. Das Blut der Meeresteleostier ist stets erheblich hypotonisch zu ihrem Milieu externe; sie sollten also bis zum Druckausgleich schrumpfen, wie die Süsswasserfische quellen sollten, beständen nicht regulatorische Einrichtungen. Diese können natürlich entweder darin bestehen, dass kontinuierlich von der Körperoberfläche aus oder von einem Teil derselben ein aktiver Import von Wasser stattfindet, oder dass kontinuierlich gelöste Stoffe, insbesondere Salze, aktiv exportiert werden. Gegen letzteres spricht aber die Tatsache, dass merkwürdiger- und scheinbar unzweckmässigerweise der Harn der marinen Teleostier und auch Reptilien nicht bloss isotonisch, sondern sogar hypotonisch zu ihrem Blute ist, wie die folgende Tabelle lehrt:

Tierart	Δ Serum	Δ Harn	Beobachter
Marine Teleostier:			
Conger vulgaris	1·025	0·820	*Burian*[1])
Lophius piscatorius	1·040	0·775	„
„ „	0·978	0·706	„
„ „	0·770	0·643	„
Scorpaena scrofa	0·705	0·680	„
„ „	0·711	0·654	„
Anarrhichas lupus	0·681	0·555	*Dekhuyzen*[2])
Gadus virens	0·760	0·630	„
Gadus morrhua	0·652	0·644	„
Orthagoriscus mola	0·80	0·69	*Rodier*[3])
„ „	0·69	0·63	*Bottazzi*[4])
Marine Reptilien:			
Thalassochelys caretta	0·646	0·607	*Burian*[1])

Lymphbildung. Ich kehre nunmehr zu dem Lösungsstrom zurück, da wo wir ihn vorher verlassen hatten, und wir haben ihn nun weiter

[1]) Burian, Pflügers Arch. **136**, 741 (1910).
[2]) Dekhuyzen, Arch. Néerl. **10**, 121 (1905).
[3]) Rodier, Travaux des laboratoires d'Arcachon, 1899, 103.
[4]) Bottazzi, Arch. di Fisiol. **3**, 547 (1905).

durch die Gewebe und Lymphbahnen hindurch zu verfolgen. An diesen Orten führt die Lösung den Namen Lymphe; es werden uns also nunmehr die Faktoren der Lymphbildung zu beschäftigen haben.

Einfluss des Blutdruckes. Fragen wir zunächst wieder nach speziellen Vorrichtungen, durch welche in diesen Regionen der Lösungsstrom seinen Antrieb erhält, und erörtern wir danach erst diejenigen allgemeinen Ursachen der Bewegungen, welche durch etwaige Konzentrationsdifferenzen geschaffen werden! Dann ist in erster Linie, bis zu einem gewissen Grade als Analogon zu der von den lebenden Zellen der Darmwand entwickelten Triebkraft der Blutdruck zu nennen, welcher, als Filtrationsdruck auf die Gefässwandungen der Kapillaren wirkend, die Blutflüssigkeit ins Gewebe hinübertreiben und damit die Gewebe zum Quellgebiet der aus den Lymphgefässen abfliessenden Lymphe machen soll.

Die Wirksamkeit dieses Faktors ist oft behauptet und ebenso oft bestritten worden[1]); augenblicklich ist die Sachlage derart, dass die Beteiligung der Filtration an der Lymphbildung nicht als bewiesen gelten kann.

Die zahlreichen, auf die Einschätzung dieses Faktors gerichteten Versuche lehren, dass die Frage schwerer zu beantworten ist, als es im ersten Moment den Anschein hat. So ist es keineswegs notwendig, wie man des öfteren gemeint hat, dass, wenn Filtration vom Blut aus ins Gewebe statthat, sich dieser Flüssigkeitsübertritt alsbald durch einen vermehrten Ausfluss von Lymphe aus den Lymphgefässen dokumentiert. Vielmehr kann der Zuwachs an Gewebswasser zunächst im Gewebe deponiert werden; damit ist er aber der direkten Messung entzogen. Wenn man also im Gefolge einer Blutdrucksteigerung keine Vermehrung des Lymphflusses wahrnimmt, wie es in vielen Fällen geschehen ist[2]), so ist damit für die Frage nach der Bedeutung des Filtrationsdruckes nichts entschieden. Man hat sich darum der Untersuchung des Blutes zugewandt, und hat festzustellen gesucht, ob das Blut unter einer Blutdrucksteigerung eine Eindickung erfährt oder nicht. Es ist ja von vornherein klar, dass mindestens durch die Nichtfiltrierbarkeit der Blutkörperchen eine Konzentrierung des Blutes infolge Filtration durch die Gefässwände stattfinden muss;

---

[1]) Siehe die Abhandlung von R. Klemensiewicz: „Die Pathologie der Lymphströmung" im Handbuch der Allgem. Pathologie von Krehl u. Marchand.

[2]) Bei Chordareizung steigt z. B. der Kapillardruck in der durch Atropin gelähmten Submaxillardrüse stark, dennoch erfolgt kein Lymphfluss [Heidenhain, Pflügers Arch. **5**, 309 (1872); Cohnheim, Vorlesungen über allg. Pathologie **1**, 393 (1882)].

aber auch eine Eindickung durch Zunahme an gelösten Eiweisskörpern ist nach allen Erfahrungen über die Filtrierbarkeit von Eiweisslösungen durch tierische Membranen vorauszusehen[1]). In der Tat haben nun O. Hess[2]) und Erb[3]) vor einiger Zeit gefunden, dass, wenn man mit Hilfe von Adrenalin ebenso prompte wie beträchtliche Blutdrucksteigerungen erzeugt, eine starke Zunahme der Blutkörperchenzahl, bzw. der Trockensubstanz des Blutes die Folge ist. Dadurch schien die Lehre von der Lymphbildung durch Filtration von neuem eine starke Stütze erhalten zu haben; aber Asher[4]) hat diese Lehre abermals erschüttert. Wenn man nämlich statt auf chemischem, auf mechanischem Wege, durch Kompression der Aorta, in der vorderen Körperhälfte eines Tieres temporär eine starke Blutdrucksteigerung erzeugt, so zeigt sich, dass die Zusammensetzung des Blutes sich infolgedessen gar nicht ändert; ebensowenig findet eine Einengung des Blutes statt, wenn man durch elektrische Reizung der durchgeschnittenen Medulla oblongata oder durch Splanchnikusreizung[5]) den Blutdruck im ganzen Körper in die Höhe treibt. Der Widerspruch, der durch dies Ergebnis zwischen den Adrenalin-Versuchen von Hess und Erb und denjenigen von Asher geschaffen wird, löst sich nach Asher durch den Nachweis, dass das Adrenalin nicht bloss den Blutdruck steigert, sondern ausserdem auch noch die Tätigkeit verschiedener Drüsen anregt, und dass diese Funktion aus Gründen, die später erörtert werden sollen, die Bluteindickung zuwege bringt. Die scheinbar so natürliche Annahme, dass jede Steigerung des Kapillardruckes von einem Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe begleitet ist, findet also in diesen Versuchen keine Stütze.

Man könnte nun freilich noch weitere Versuche anführen, welche dennoch den Einfluss der Filtration deutlich zu demonstrieren scheinen. So transfundierte Magnus[6]) grössere Mengen Blut von einem Kaninchen in ein anderes, steigerte auf diese Weise den Blutdruck und fand, dass in wenigen Minuten ein grosser Teil des transfundierten Blutes in die Gewebe übertritt, da der Hämoglobingehalt entsprechend stark ansteigt. Ferner ist oft konstatiert worden, dass eine starke Blutdrucksenkung durch kräftigen Aderlass von Blutverdünnung gefolgt ist, welche

[1]) Siehe z. B. C. Schmidt, Pogg. Ann. d. Physik **99**, 337 (1856); A. F. Hertz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 347 (1906).

[2]) O. Hess, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 128 (1903).

[3]) Erb, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. **88**, 36 (1906).

[4]) Asher, Biochem. Zeitschr. **14**, 1 (1908).

[5]) Böhm (unter Asher), Biochem. Zeitschr. **16**, 313 (1909).

[6]) Magnus, Arch. experim. Pathol. **45**, 210 (1901); siehe auch Bottazzi und Japelli, Biochem. Zeitschr. **11**, 331 (1908).

auf einen Übertritt von Gewebswasser durch Rückfiltration bezogen zu werden pflegt. Aber angesichts der Ergebnisse, zu denen Asher bei seinen Versuchen kam, in denen unter der sehr einfachen Bedingung einer rein mechanischen Druckänderung der zu erwartende Effekt nicht eintrat, wird man Zweifel hegen, ob nicht auch die Versuche von Magnus einer komplizierteren Erklärung bedürfen, ähnlich wie die Versuche von Hess und Erb, und da Böhm (loc. cit.) Experimente anführt, nach denen die Blutverdünnung keine ganz regelmässige Folge der Blutentziehung ist, wird man sich auch für diese Fälle mit der Erklärung noch abwartend verhalten müssen.

Wir können also heute nicht mehr mit irgendwelcher Bestimmtheit behaupten, dass eine Filtration von Blutflüssigkeit durch die Gefässwände hindurch stattfindet. Für die weitere Analyse der Lymphbildung ist dies Resultat von entscheidender Bedeutung.

Diffusion und Osmose bei der Lymphbildung. Wenden wir uns nunmehr den osmotischen und den Diffusionsvorgängen zu, welche als Folgen einer verschiedenen Zusammensetzung des Blutes und der Gewebsflüssigkeiten, die durch die Gefässwände voneinander geschieden sind, auftreten können. Um die Bedeutung dieser Vorgänge als Funktion der Lymphbildung abzuschätzen, wollen wir wiederum von künstlich übertriebenen Differenzen ausgehen und deren Folgen studieren.

Wenn man eine stark hypertonische Kochsalzlösung in die Blutbahn injiziert, so wird das Blut stark hydrämisch, d. h. sein Gehalt an Hämoglobin und an Eiweiss sinkt, offenbar indem sich ein kräftiger osmotischer Einstrom von Wasser aus den Geweben in die Gefässe etabliert[1]). Zu gleicher Zeit verschwindet aber auch Kochsalz aus der Gefässbahn, es diffundiert entlang seinem Konzentrationsgefälle in die Gewebe hinein. Spritzt man andererseits eine hypotonische Lösung ein, so verschwindet reichlich Wasser aus der Blutbahn; ebenso tritt aber auch aus einer isotonischen Lösung, wenn auch weniger, Wasser ins Gewebe über, wie auch sowohl aus der hypotonischen wie aus der isotonischen Lösung Kochsalz ins Gewebe einwandert[2]). Diese letzten drei Fakten scheinen nun freilich mit den osmotischen Gesetzen im Widerspruch zu stehen; denn es ist ja nicht unmittelbar einzusehen, warum die

---

[1]) v. Brasol, du Bois-Reymonds Arch. 1884, 210; Klikowicz, ebenda 1886, 518; Dastre und Loye, Arch. d. Physiol. 1889, 283; Hamburger, Zeitschr. f. Biol. 27, 259 (1890); Leathes, Journ. of physiol. 19, 418 (1896); Cohnstein, Pflügers Arch. 62, 58 (1896); Magnus, Arch. f. experim. Pathol. 44, 68 (1900); Demoor, Mém. Acad. roy. de Belg. Série II, Bd. 2 (1907); auch Arch. internat. de Physiol. 4, 340 (1906). [2]) Magnus, loc. cit.

isotonische Lösung von den Geweben, deren Lymphe ungefähr den gleichen osmotischen Druck und ungefähr den gleichen Kochsalzgehalt hat wie das normale Blutplasma[1]), resorbiert wird, und warum eine stark hypotonische Lösung, auch wenn ihr Kochsalzgehalt den des Blutes noch unterschreitet, doch Salz ans Gewebe abgibt.

Aber wir werden bei der Beobachtung dieses Verlaufes an die ganz ähnlichen Verhältnisse bei der Resorption aus dem Darm erinnert. Nun ergab sich dort, dass der Stoffaustausch so erfolgt, als ob Filtration, Diffusion und Osmose zu gleicher Zeit zusammenwirken; wir werden also etwas Ähnliches auch hier vor uns haben. Die filtrierende Komponente fanden wir dort in der zellulären Triebkraft des Darms gegeben; auch hier werden wir in Anbetracht des Ergebnisses, zu dem wir eben bei der Untersuchung der Filtrationswirkung des Blutdruckes gekommen sind, vorderhand nicht umhin können, eine besondere von der Blutgefässwand entwickelte Triebkraft anzunehmen[2]).

Auch nach der Injektion von Lösungen anderer kristalloider Substanzen in die Blutbahn verhält sich die Gefässwand so, als ob osmotische und filtrierende Kräfte durch sie hindurch wirkten. So ist nachgewiesen[3]), dass Natriumsulfat, Natriumnitrat, Traubenzucker die Blutbahn verlassen und in die Gewebe, bzw. die abfliessende Lymphe übergehen. Es ist ferner gezeigt[4]), dass die ins Blut eingespritzten Fremdstoffe in der Lymphe niemals in einer Konzentration anzutreffen sind, welche höher liegt, als ihre Konzentration im Blut unmittelbar nach der Injektion.

Des Ferneren ist der Austausch studiert worden, der sich dann vollzieht, wenn man auf künstliche Weise nicht die Zusammensetzung des Blutes, sondern die Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit verändert. Wie sich in dieser Hinsicht die bis zu einem gewissen Grade als grosse präformierte Gewebslücken aufzufassenden serösen Höhlen, die Pleura-, die Pericardial- und Peritonealhöhle verhalten, wenn man sie mit Lösungen füllt, ist schon früher (S. 611) erwähnt worden[5]). Von grösserem Interesse für die Analyse der Lymph-

[1]) Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **30**, 143 (1894); Leathes, Journ. of physiol. **19**, 1 (1895).

[2]) Siehe auch S. Weber, Arch. f. experim. Pathol. **65**, 389 (1911).

[3]) Heidenhain, Pflügers Arch. **49**, 209 (1891); Leathes, Journ. of physiol. **19**, 1 (1895); Münzer, Arch. experim. Pathol. **41**, 74 (1898).

[4]) Cohnstein, Pflügers Arch. **59**, 508 (1894); **60**, 291 (1894); **62**, 58 (1895).

[5]) Siehe hierzu auch: Starling u. Tubby, Journ. of physiol. **16**, 140 (1894); Orlow, Pflügers Arch. **59**, 170 (1895); Leathes u. Starling, Journ. of physiol. **18**, 106 (1895); Hamburger, Arch. f. Physiol. 1895, 281; W. Roth, ebenda 1899, 416; O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **37**, 443 (1899); Fleisher u. L. Loeb, Journ. of experim. Medic. **12**, 288 u. 487 (1910).

bildung sind die Folgen der Injektionen ins Bindegewebe. Wessely[1]) spritzte Kochsalzlösungen von verschiedener Konzentration in das subkonjunktivale Bindegewebe und stellte fest, dass stark hypotonische Lösungen rasch resorbiert werden und zugleich an Kochsalzgehalt zunehmen, während stark hypertonische Lösungen durch Wasseranziehung ihr Volumen vermehren. In jedem Fall wird aus einer anisotonischen Lösung mehr und mehr eine isotonische, und die isotonische Lösung wird schliesslich resorbiert. Man beobachtet also Vorgänge, die im wesentlichen durch Diffusion und Osmose zu erklären sind. Auch fremde Stoffe gehen, der Richtung des Konzentrationsgefälles gemäss, wenn man sie ins Gewebe einspritzt, vom Gewebswasser in die Blutbahn über; so zeigte Asher[2]) dass, wenn man in das Unterhautbindegewebe oder in die Bindegewebsspalten zwischen den Muskeln des Beines von einem Hund, welches allein noch durch die Arteria und Vena cruralis mit dem übrigen Körper in Verbindung steht, eine Jodnatriumlösung injiziert, alsbald das Salz im Blut nachzuweisen ist. Es darf wohl angenommen werden, dass für die Geschwindigkeit des Übertritts dieser körperfremden Stoffe deren Diffusionsgeschwindigkeit, bzw. die Viskosität ihrer Lösungen in Betracht kommt; jedoch ist darüber bisher nichts bekannt. Wohl aber gibt es Anhaltspunkte dafür, dass, wie ja vorauszusehen, die Lipoidlöslichkeit der Stoffe nicht gleichgültig ist; so wird eine Harnstofflösung aus Bauchhöhle und subkonjunktivalem Bindegewebe rascher resorbiert, als Lösungen lipoidunlöslicher Stoffe, wie Traubenzucker oder Rohrzucker, beim gleichen osmotischen Druck (Roth, Wessely. Siehe auch S. 614, Anm. 1). Entsprechend entsteht nach intravenöser Infusion von hypertonischer Traubenzuckerlösung eine viel stärkere Hydrämie als nach entsprechender Infusion von Harnstofflösung (Lazarus Barlow[3])).

Die Untersuchungen über den Stoffübergang vom Gewebe ins Blut kann man zur Analyse der Lymphbildung auch noch in folgender

---

[1]) Wessely, Arch. experim. Pathol. **49**, 412 (1903).

[2]) Asher, Zeitschr. f. Biol. **29**, 247 (1893). Siehe auch Starling, Journ. of physiol. **19**, 312 (1895) u. **24**, 317 (1899).

[3]) Lazarus Barlow, Journ. of physiol. **19**, 418 (1896). — Bei dieser Gelegenheit der Erörterung der Permeabilität von Geweben für lipoidlösliche Stoffe sei auf die von Magnus entdeckte rätselhafte Fähigkeit des Lungenepithels hingewiesen, einen sonst die lebenden Zellen so leicht durchdringenden Stoff, wie das Ammoniak, vom Durchtritt auszuschliessen, während dasselbe Epithel andere Gase mit Leichtigkeit passieren lässt: Magnus, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **48**, 100 (1902); Höber, Pflügers Arch. **147**, 87 (1912); Magnus, Sorgdrager u. Storm van Leeuwen, ebenda **155**, 275 (1914).

Weise benutzen: Injiziert man ins Bindegewebe Blutserum, so schaltet man angenähert alle Konzentrationsdifferenzen, also die osmotischen und Diffusionskräfte, die zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit wirken können, aus, und es fragt sich, was nun wird. Auch dann erfolgt, wenn auch nur langsam, eine Aufnahme in die Blutbahn, bzw. in die Lymphbahnen, es müssen also treibende Kräfte vorhanden sein. Dieser Übergang ist sowohl beobachtet worden, wenn das Serum in die Bauchhöhle eingespritzt wurde (Orlow loc. cit.), als auch nach Injektion ins Bindegewebe (Wessely loc. cit.). Als treibende Kräfte können mehrere Faktoren erörtert werden. Von Hamburger[1]) ist gezeigt worden, dass die Resorption aus der Bauchhöhle durch mässigen hydrostatischen Druck beschleunigt werden kann. Etwas dem Vergleichbares ist für das Bindegewebe in der natürlichen Gewebsspannung gegeben[2]), welche durch die Anwesenheit elastischer Elemente stets vorhanden ist; dieser Gewebsturgor ist mit der Turgeszenz bei den Pflanzen vergleichbar, welche ja auch, wie wir sahen (S. 70), auf elastischer Spannung, und zwar der Zellulosehäute, beruht. Es ist jedoch bisher nicht gezeigt worden, dass dank dieser Spannung ein Druckgefälle vom Gewebe in die Gefässe hinein besteht. — Da Serum und Blutplasma nicht identisch sind, so ist des Ferneren zu bedenken, dass bei der Serumresorption aus dem Bindegewebe auch osmotische Druckkräfte nicht ganz auszuschliessen sind. Starling[3]) hat darauf hingewiesen, dass Eiweisskörper in Lösung einerseits osmotischen Druck ausüben, und dass andererseits tierische Membranen für Eiweiss einigermassen als semipermeable Membranen fungieren (s. S. 265 ff.). Man könnte also damit rechnen, dass der Überschuss an Eiweiss im Blutplasma die Serumresorption wenigstens unterstützt. Freilich ist die Kapillarwand für Eiweiss ja keineswegs ganz undurchlässig (Magnus[4])), und die in Betracht gezogenen Druckkräfte können überhaupt nur sehr geringe sein; aber da auch die Resorption des Serums nur äusserst langsam vor sich geht, so ist dieser Faktor doch vielleicht zu beachten, obwohl sich Bestimmtes von seiner Wirksamkeit nicht sagen lässt[5]). — Endlich kommt, wenigstens für manche interstitielle Resorptionen, wohl auch die Kontraktilität der Lymphgefässe mit in Frage, vermöge deren Lymphe

---

[1]) Hamburger, Arch. f. Physiol. 1896, 302.

[2]) Landerer, Die Gewebsspannung. Leipzig 1884; siehe ferner R. Klemensiewicz loc. cit.

[3]) Starling, Journ. of physiol. **19**, 312 (1896) u. **24**, 317 (1899).

[4]) Magnus, Arch. exp. Pathol. **44**, 68 (1900).

[5]) Siehe auch Róth loc. cit.

vom Gewebe fortgetrieben, also Flüssigkeit aus dem Gewebe abgesogen wird [1]).

Organarbeit und Lymphbildung. Auch unter natürlichen Bedingungen müssen dank dem Stoffwechsel der Zellen unaufhörlich Bewegungen von gelösten Stoffen und von Wasser zwischen Blut und Lymphe hin und her gehen (siehe S. 43), in ähnlicher Weise, wie wir sie nach Herstellung künstlicher Konzentrationsdifferenzen in übertriebenem Masse zustande kommen sahen. Besonders in den Organen der Tiere können wir den Effekt dieses Stoffwechsels, summarisch betrachtet, zunächst in einer steten Neuschaffung von osmotischem Überdruck in den Organen erblicken. Denn in den tierischen Zellen werden ja im allgemeinen chemische Verbindungen von sehr komplizierter Beschaffenheit, wie die Eiweisskörper, die Kohlehydrate und die Fette, in zahlreiche einfache Bestandteile zerlegt, so dass an Stelle weniger grosser Moleküle viele kleine treten; die Folge muss, wenn nichts weiter passiert, eine stete Steigerung des osmotischen Druckes der Organe sein. Man kann sich von diesem Einfluss des Stoffwechsels auf folgende Weise eine gewisse Anschauung verschaffen [2]): wenn man einem Kaninchen oder einem Hunde beide Nieren exstirpiert, so steigt innerhalb weniger Stunden der osmotische Druck des Blutes erheblich, die Gefrierpunktserniedrigung wächst z. B. von 0·6 bis zu 0·75° an. Dies kann nicht allein darauf beruhen, dass dem Blute vom Intestinaltrakt her lösliche Stoffe in grösserer Menge zugeführt werden, die gewöhnlich durch die Tätigkeit der Nieren entfernt werden; denn die Drucksteigerung kommt auch dann zustande, wenn man die Tiere einige Tage vor der Operation hungern lässt. Die Steigerung rührt grösstenteils davon her, dass die Stoffwechselendprodukte vom Ort ihrer Bildung, wo sie sich zunächst anhäufen, mehr und mehr in die Blutbahn einwandern und nun nicht, wie sonst, von den Nieren eliminiert werden.

Während durch dieses Experiment der Ausgleich natürlich entstandener osmotischer Druckdifferenzen zwischen Blut und Gewebe durch Diffusion demonstriert wird, lässt sich durch andere Beobachtungen auch die dem natürlichen Diffusionsstrom entgegengerichtete Osmose nachweisen. Schon Claude Bernard [3]) machte die Angabe,

---

[1]) A. Heller, Zentralbl. f. d. mediz. Wissensch. 1869, Nr. 35; Zentralbl. f. Physiologie 25, 375 (1911); Lieben, Zentralbl. f. Physiol. 24, 1164 (1911).

[2]) v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Mediz. 33, 1 (1897); Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 5.

[3]) Cl. Bernard, Phénomènes de la vie. 2. Aufl. 1, 169 (1885).

dass eine tätige Drüse dem durchströmenden Blut Wasser entzieht, und Ranke[1]) gab das gleiche für den tätigen Muskel an. Die Angabe von Ranke ist neuerdings durch Buglia[2]) in gewissem Masse bestätigt worden; er tetanisierte umfangreiche Gebiete der Muskulatur von Hunden durch den elektrischen Strom und fand danach eine Vergrösserung der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes. Direkter wurde die Erhöhung des Wasseranziehungsvermögens der Muskeln durch die Tätigkeit von C. Schwarz[3]) demonstriert; er zeigte, dass, wenn man an einem Froschschenkelpaar den einen Ischiadicus 10—15 Minuten lang elektrisch reizt, dann beide Gastrocnemii herauspräpariert und in isotonische Kochsalzlösung hängt, das Gewicht des tätig gewesenen Muskels rasch steigt, während der ruhend gebliebene Muskel nur ganz langsam an Gewicht zunimmt[4]). Der Angabe von Claude Bernard analog ist die Beobachtung von Bottazzi und Enriquez[5]), dass die Speicheldrüsen von Octopus, wenn man sie herausnimmt, in Meerwasser einhängt und dann elektrisch reizt, Wasser anziehen.

Nun ist mit diesen Versuchen noch nicht bewiesen, dass der Flüssigkeitsstrom, der in die Organe durch ihre Tätigkeit gelenkt wird, ein blosser osmotischer Strom ist. So wenig bezweifelt werden kann, dass im allgemeinen mit dem Funktionieren ein Abbau grösserer Moleküle in eine grössere Anzahl kleinerer Moleküle einhergeht, sodass ein osmotisches Gefälle entsteht, so dürfte ebenso sicher auch eine Vergrösserung der Quellbarkeit der Organkolloide sein. Im Stoffwechsel werden ja stets Säuren produziert, vor allem Kohlensäure, und wir haben früher (S. 332 ff.) erfahren, wie stark die Quellbarkeit hydrophiler Kolloide durch Säuren, d. h. durch H^+-Ionen, gesteigert werden kann; es ist auch mehrfach nachgewiesen worden, dass allein die Kohlensäure der Luft schon genügt, um die Quellung von in destilliertem Wasser liegenden quellbaren Kolloiden zu erhöhen. Speziell für den Muskel ist aber ein hoher Grad von Wahrscheinlichkeit dafür vorhanden, dass die gerade bei seiner Betätigung reichlich gebildete Milchsäure Quellung der Muskelfibrillen verursacht; dies wird im 15. Kapitel bei der Besprechung der Arbeitsfähigkeit der Muskeln genauer erörtert werden. Der Säurebildung und der sich anschliessenden Quellung mag also ein gewisser und vielleicht erheblicher Anteil an dem Zustandekommen der

---

[1]) Ranke, Der Tetanus. Leipzig 1865 u. Physiologie 1868, 89.
[2]) Buglia, Biochem. Zeitschr. 6, 158 (1907).
[3]) C. Schwarz, Biochm. Zeitsch. 37, 34 (1911).
[4]) Siehe auch Cooke, Journ. of physiol. 20, 137 (1898).
[5]) Bottazzi u. Enriquez, Archives italiennes de biol. 35, 169 (1901).

Flüssigkeitsströmungen im Körper zuzuschreiben sein, wenn auch die so gut wie ausschliessliche Bedeutung, die ihr von M. H. Fischer[1]) neuerdings öfter zugeschrieben wurde, unbewiesen ist.

Asher hat nun die wichtige Beobachtung gemacht, dass mit der Erhöhung des Stoffwechsels eines Organes auch ein vermehrter Ausfluss von Lymphe aus seinen Lymphgefässen Hand in Hand geht, dass also die Lymphe ein Produkt der Arbeit der Organe ist. Im Anschluss an das soeben Erörterte wird man sich dieses Faktum am ersten so erklären, dass durch das Wasser, das bei erhöhter Funktion osmotisch und kolloidchemisch von den Zellen angesogen wird, der Turgor der Organe (siehe S. 634) steigt, und dass die unter dem Turgeszenzdruck stehende Flüssigkeit dann mitsamt den Stoffwechselprodukten in Richtung des kleinsten Widerstandes in die Lymphgefässe entweicht.

Für die Existenz dieses Zusammenhanges zwischen Organarbeit und Lymphbildung kann man hauptsächlich folgendes anführen:

1. Reizt man bei einem Hunde die Chorda, so sezerniert die Submaxillaris, und zu gleicher Zeit fliesst in vermehrtem Masse Lymphe aus den Lymphbahnen der Drüse. Da mit der Chordareizung auch eine stärkere Durchblutung der Drüse einsetzt, so könnte man auf diese und nicht auf die Arbeit der Drüse die Lymphbildung abschieben. Aber wie schon früher (S. 629) erwähnt wurde, kommt die Erhöhung der Durchblutung bei Chordareizung auch dann zustande, wenn die Drüse zuvor mit Atropin gelähmt wurde; dann erfolgt aber keine Produktion von Lymphe (Asher und Barbèra)[2]).

2. Derselbe Konnex zwischen Drüsentätigkeit und Lymphfluss lässt sich auch an der Leber und am Pankreas nachweisen. Vermehrt man durch intravenöse Injektion von taurocholsaurem Natrium oder von Hämoglobin die Gallenbildung, so nimmt die Leberlymphe zu, ohne dass etwa gleichzeitig auch der Blutdruck ansteigt[3]). Oder regt man die Tätigkeit des Pankreas durch Einspritzung von Sekretin[4]) oder vom Magen aus durch Infusion einer 1%igen Salzsäurelösung an[5]), so steigert sich ebenfalls der Lymphfluss.

---

[1]) M. H. Fischer, das Ödem. Dresden 1910; Kolloidchem. Beihefte. **1**, 93 (1910); The Lancet-Clinic, Juni 1912.

[2]) Asher u. Barbèra, Zeitschr. f. Biologie **36**, 154 (1897).

[3]) Bainbridge, Journ. of physiol. **28**, 204 (1902). Siehe auch: Asher, Zeitschr. f. Biolog. **37**, 261 (1898).

[4]) Mendel u. Thacher, American Journ. of physiol. **9**, 15 (1903). Siehe auch: Bainbridge, Journ. of physiol. **32**, 1 (1904).

[5]) Asher u. Busch, Zeitschr. f. Biolog. **40**, 333 (1900).

3. Nach Hamburger[1]) fliesst aus dem Halslymphgefäss eines Pferdes mehr Lymphe, wenn das Tier sich bewegt, d. h. wenn Rumpf- und Beinmuskeln arbeiten, während gleichzeitig der Karotidendruck sinkt. Moussu[2]) erklärt diese Erscheinung aus der inneren (statischen) Arbeit der Kopf- und Halsmuskeln, welche bei Bewegungen des übrigen Körpers mitinnerviert werden.

Ob die bekannte lymphtreibende Wirkung einiger besonderer Substanzen, auf welche Heidenhain[3]) zuerst die Aufmerksamkeit lenkte, wie Pepton, Krebsmuskel-, Blutegel-, Erdbeerextrakt und anderes, auch mit der Erhöhung des Stoffwechsels von Organen, besonders der Leber, in Zusammenhang gebracht werden kann[4]), ist noch strittig[5]).

Osmotischer Druck und Salzgehalt der Lymphe. Die These von Asher vom Zusammenhang zwischen Lymphbildung und Organarbeit scheint auch mit einer Reihe weiterer Beobachtungen gut übereinzustimmen. Es ist nämlich von Hamburger[6]), Leathes[7]) und anderen festgestellt worden, dass der osmotische Druck der Lymphe, gemessen durch die Gefrierpunktserniedrigung, gewöhnlich etwas höher ist, als der des Blutserums. Freilich kann der Unterschied auch fehlen (Carlson, Greer und Luckhardt[8]). Wenn er aber vorhanden ist, so kann er als ein Zeichen für den Zerfall in den arbeitenden Organen genommen werden, der den osmotischen Einstrom von Flüssigkeit aus der Blutbahn in die Organe bedingt hat. — Dieser Deutung ist von Carlson, Greer und Luckhardt widersprochen worden[9]); sie analysierten nämlich Blutserum und Lymphe und fanden, was schon früher von Hamburger konstatiert worden war, dass die Lymphe regelmässig etwas mehr Chloride enthält als das Serum; beim Hund fanden sie z. B. im Mittel 0·426 % Chloride in der Lymphe und 0·396 % im Serum[10]). Nach der Meinung der genannten Autoren ist darum der Überschuss an osmo-

[1]) Hamburger, Zeitschr. f. Biolog. **30**, 143 (1893).

[2]) Moussu, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **52**, 541 (1900).

[3]) Heidenhein, Pflügers Arch. **49**, 209 (1891).

[4]) Asher u. Barbèra, Zeitschr. f. Biolog. **36**, 154 (1897); Asher u. Busch; ebenda **40**, 333 (1900); Kusmine (unter Asher), ebenda **46**, 3 (1905).

[5]) Ellinger, Hofmeisters Beitr. **2**, 297 (1902); Bainbridge, Journ. of physiol. **28**, 204 (1902); Asher, Zentralbl. f. Physiol. 1902, Heft 7.

[6]) Hamburger, Zeitschr. f. Biolog. **30**, 143 (1893).

[7]) Leathes, Journ. of physiol. **19**, 1 (1895).

[8]) Carlson, Greer u. Luckhardt, Amer. Journ. of physiol. **22**, 91 (1908).

[9]) Siehe auch: Carlson, Greer u. Becht, Amer. Journ. of physiol. **22**, 104 (1908), u. Luckhardt, ebenda **25**, 345 (1910).

[10]) Ähnliche Unterschiede bestehen zwischen Transsudaten und Blutserum; siehe Heineke u. Meyerstein, Arch. f. klin. Mediz. **90**, 101 (1907).

tischem Druck in der Lymphe auf diesen Überschuss an anorganischen Bestandteilen zu beziehen und nicht auf Derivate der organischen, im Stoffwechsel zerstörbaren Zellbestandteile; zugleich sollen diese Analysen aber auch offenbaren, dass die Produktion der Lymphe durch Arbeit der Organe nicht die Folge eines einfachen Ausgleichs von osmotischen oder Quellungsdruckdifferenzen ist, wie aus Ashers Satz geschlossen werden kann, sondern ein komplizierter Akt, da eine Anreicherung von Chloriden in der Lymphe nicht ohne Arbeitsleistung zustande kommen kann. Nun kann es aber auch sein, dass die Differenz im Chlorgehalt mit der Differenz im Eiweissgehalt von Serum und Lymphe in ursächlichem Zusammenhang steht. Rona[1]) hat bei seinen Untersuchungen über den Lösungszustand der Serumbestandteile mit Hilfe der Methode der Kompensationsdialyse (siehe S. 46) beobachtet, dass Kochsalzlösungen, die mit Serum in bezug auf das Chlor ins Diffusionsgleichgewicht gesetzt sind, im allgemeinen mehr Chlor enthalten, als das Serum. Dialysiert man z. B. ein Serum mit 0·297 % *Cl* gegen eine Kochsalzlösung mit 0·298 % *Cl*, so steigt in der letzteren der *Cl*-Gehalt während der Dialyse; dagegen steht mit demselben Serum eine Kochsalzlösung von 0·327 % *Cl* von vornherein im Gleichgewicht. Als sodann Rona mit György[2]) neuerdings diese Verhältnisse bei wechselnder H^+-Konzentration genauer untersuchte, zeigte sich, dass stets, wenn die H^+-Konzentration kleiner als ca. $1{\cdot}5 \cdot 10^{-5}$ ist, die Aussenflüssigkeit mehr *Cl* enthält, als die Innenflüssigkeit, Serum. In der Tabelle auf S. 377 sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen mitgeteilt und theoretisch erörtert.

Aus der Gesamtheit der angeführten Beobachtungen über Lymphbildung ergibt sich, dass Diffusion und Osmose jedenfalls wichtige Faktoren darstellen. Dass ferner besondere an die Aktion lebender Zellen gebundene Triebkräfte, vergleichbar den Triebkräften, welche von der Darmwand entwickelt werden, zur Erklärung der Lymphbildung anzunehmen sind, kann bei dem gegenwärtigen, noch vielfach unbefriedigenden Stand der Forschung zwar noch nicht als bewiesen gelten; die Annahme solcher Triebkräfte ist aber neuerdings wieder näher gelegt, seit von Asher gezeigt wurde, dass der bis dahin als treibendes Moment aufgefasste Blutdruck wohl kein Faktor der Lymphbildung ist.

Sekretion. Ich wende mich nun schliesslich der letzten Etappe zu, welche der eingangs erwähnte Lösungsstrom auf seiner Passage durch

[1]) Rona, Bioch. Zeitschr. **29**, 501 (1910).

[2]) Rona u. György, ebenda **56**, 416 (1913).

den Körper durchschreitet; wir kommen damit zu dem Übergang von Lösungsmittel und gelösten Stoffen in die Ausführungsgänge der Drüsen, zu dem Sekretionsprozess.

Über die Art der Kräfte, welche den Lösungsstrom auf dieser letzten Strecke in Bewegung setzen, sowie über die Art der Permeabilität des Drüsengewebes können wir diesmal schon allein durch den Vergleich der Blutflüssigkeit und der Sekrete miteinander ein gewisses Urteil gewinnen. Dieser Vergleich sei darum der genaueren Analyse des Sekretionsvorganges vorausgeschickt!

Sekret	Δ	Bemerkungen
Speichel	0·090—0·240	Vom Menschen[1])
	0·19 —0·49	Aus der Submaxillaris vom Hund durch Nervenreiz[2])
Magensaft	0·46 —0·54	Vom Menschen aus einer Fistel durch Scheinfütterung[3])
	0·49 —0·638	Vom Hund aus einer Fistel durch Scheinfütterung[4])
Galle	0·54 —0·61	Vom Menschen aus Fisteln[5])
Pankreassaft	0·60 —0·67	Vom Hund aus einer Fistel[6])
Darmsaft	0·62	Vom Menschen aus einer Fistel[7])
	0·641	Vom Hund; Mittelwert[8])
Schweiss	0·13 —0·655	Vom Menschen[9])
Milch	0·589	Vom Menschen[10])
	0·55 —0·57	Von der Kuh[11])
Harn	0·075—2·6	Vom Menschen[12])

[1]) Bönniger, Arch. experim. Pathol. **50**, 76 (1903); Brunacci, Arch. di Fisiol. **8**, 421 (1910), auch **6**, 153 (1909).

[2]) Fano und Bottazzi, Arch. ital. de biol. **26**, 45 (1896): Nolf, Travaux du labor. de Physiol. de Liège **6**, 225 (1896—1901); Asher und Cutter, Zeitschr. f. Biol. **40**, 535 (1900); Jappelli, ebenda **51**, 42 (1908).

[3]) Kaznelson, Pflügers Arch. **118**, 327 (1907); Sommerfeld, Biochem. Zeitschr. **9**, 352 (1908).

[4]) Rosemann, Pflügers Arch. **118**, 462 (1907).

[5]) Brand, Pflügers Arch. **90**, 491 (1902); Bonanni, Arch. di Farmacol. **1**, 511 (1902); Strauss, Berl. Klin. Wochenschr. 1903, Nr. 12; Bernstein, Pflügers Arch. **109**, 307 (1905).

[6]) Zunz, Arch. internat. de physiol. **8**, 181 (1909); Pincussohn, Biochem. Zeitschr. **4**, 484 (1907).

[7]) Hamburger u. Hekma, Journ. de physiol. et pathol. génér. **4**, 805 (1902).

[8]) Bottazzi und Gabrieli, Arch. internat. de physiol. **3**, 156 (1905).

[9]) Strauss, Fortschritte d. Medizin **19**, 21 (1901); Tarugi u. Tomasinelli, Arch. di Fisiol. **5**, 581 (1908).

[10]) Koeppe nach Hamburger, Osmot. Druck und Ionenlehre II, 456.

[11]) Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **27**, 259 (1890); Beckmann, Forschungsberichte f. Lebensmittel u. Hygiene **1**, 421 (1894); Koeppe, Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1898.

[12]) Dreser, Arch. f. experim. Pathol. **29**, 303 (1892); v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Medizin **33**, 1 (1897); Lindemann, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **65**, 1 (1900); Mac Callum und Benson, Journ. of biol. Chem. **6**, 87 (1909).

Osmotischer Druck einiger Sekrete. Am allgemeinsten werden die gegenseitigen Beziehungen durch die osmotischen Drucke charakterisiert, welche etwa als Gefrierpunktserniedrigungen messbar sind. Bei den Sekreten der Warmblüter sind unter vielen anderen die Werte in der Tabelle S. 640 ermittelt worden.

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, dass die Milch und die Galle ungefähr denselben osmotischen Druck haben wie das Blut; ebenso wie bei diesem sind auch die Grenzen, innerhalb deren die Druckwerte schwanken, bei Milch und Galle ziemlich nahe beieinander gelegen; Speichel, Magensaft und Schweiss sind demgegenüber viel variabler zusammengesetzt; in den meisten Fällen sind diese Sekrete schwächer konzentriert als das Blut. Beim Harn bewegen sich die osmotischen Konzentrationen über ein ausserordentlich weites Gebiet, der Harn kann sowohl stark hypotonisch wie stark hypertonisch sein; beim Menschen ist er für gewöhnlich, wie wir noch sehen werden, hypertonisch. Auch Pankreassaft und Darmsaft scheinen meist etwas hypertonisch zu sein.

Wenn man nun zunächst nichts weiter beachtet, als diese Zahlenwerte, so würde man aus ihnen schliessen können, dass zur Bildung von Milch und Galle aus Blut ein Aufwand osmotischer Arbeit nicht notwendig ist, wohl aber meistens zur Bildung der übrigen Sekrete; indessen wird sich sogleich zeigen, dass dieser Schluss verfrüht wäre. Allerdings ergibt eine genauere Untersuchung der osmotischen Verhältnisse bei der Milch, dass ihre Gefrierpunkte sich in der Tat ganz eng denen des Blutes anpassen; die folgenden Versuche von Koedpe[1]) lehren, dass die Milch offenbar die osmotischen Schwankungen ihrer Stammflüssigkeit, des Blutes, mitmacht:

Ziege:	Milch	$\Delta = 0{\cdot}611°$
	Blutserum	0·611
Kuh:	Milch	0·540
	Blutserum	0·535
	Milch	0·560
	Blutserum	0·570
	Milch	0·556
	Blutserum	0·556

Aber sobald man durch chemische Analysen die Partialkonzentrationen der beiden Sekrete Milch und Galle feststellt, entdeckt man sofort, dass, trotz der Übereinstimmung in der molekularen Totalkonzentration mit dem Blut, in den Partialkonzentrationen die grössten Differenzen bestehen. Dass das so sein muss, ergibt sich ja übrigens, sobald

[1]) Koeppe, Physikal. Chemie u. Medizin, Wien 1900.

man bedenkt, dass diese Sekrete neben den Blutbestandteilen, namentlich den Blutsalzen, ihre spezifischen Komponenten enthalten. Die 4—5% Milchzucker der Kuhmilch machen ja schon über ein Drittel von ihrem gesamten osmotischen Druck aus; also müssen auf alle Fälle die löslichen Bestandteile des Blutes in der Milch einen um ein Drittel geringeren Druck ausüben als im Blut, es muss also bei der Bildung der Milch an diesen Blutbestandteilen eine osmotische Arbeit geleistet werden, die Milch ist nicht bloss ein Blutfiltrat, dem einige spezifische Substanzen von der Drüse zugesetzt wurden. Man kann sich aber auch leicht davon genauer überzeugen, dass ein Sekret, dessen osmotischer Druck mit dem des Blutes übereinstimmt, nicht etwa das einfachste, mit den geringsten Anforderungen herstellbare Produkt der Drüsen ist, dass vielmehr diese Identität der Drucke ein offenbar zu bestimmten Zwecken angestrebtes Ziel ist, dessen Erreichung besondere Arbeit erfordert. Bei der Milch existiert z. B. eine gewisse Reziprozität in den Prozentgehalten an Milchzucker und Asche (Söldner), welche es bedingt, dass trotz wechselnder Partialkonzentrationen die Totalkonzentration ungeändert bleibt; für die Kuhmilch z. B. ergeben die Analysen folgendes:

Proz. Asche	Proz. Milchzucker	Proz. Asche	Proz. Milchzucker
0·67	5·4	0·76	4·6
0·69	4·4	0·77	4·6
0·71	4·8	0·86	3·5
0·72	4·5	0·87	2·1
0·74	4·8	0·93	3·3

Bei der Galle scheint ein ähnliches Abhängigkeitsverhältnis zwischen Kochsalzgehalt und Gehalt an Trockensubstanz zu bestehen[1]). Die Blutflüssigkeit, welche ja auf alle Fälle die Hauptgrundlage für jedes Sekret abgibt, wird also in verschiedener und ganz bestimmter Weise von der Drüse umgearbeitet.

Die Tätigkeit der Drüse ist aber sogar noch komplizierter, als es selbst hiernach erscheint. Denn so weit könnte man ja die Tatsachen in der Art auslegen, dass die Milchdrüse und die Leber die Blutflüssigkeit mehr oder weniger verdünnen, und dass sie dann dieser Lösung die spezifischen Produkte ihrer Tätigkeit bis zur Isotonie mit dem Blute zusetzen. Aber sobald man in die Details der chemischen Analyse geht, so zeigt sich, dass diejenigen Sekretkomponenten, welche auch im Blut

[1]) Brand, Pflügers Arch. 90, 506 (1902).

vorkommen, im Sekret in ganz neuen Mengenverhältnissen enthalten sind; ich will nur etwa an Bunges bekannte Analysen der Blut- und Milchasche erinnern, aus denen sich direkt ergibt, dass die Milchdrüse jedem einzelnen Aschenbestandteil ihres Sekretes eine ganz bestimmte Konzentration erteilt.

So folgt also schliesslich, dass die Herstellung der blutisotonischen Sekrete mindestens keine einfachere Leistung ist, als die der anisotonischen. Denn diese unterscheiden sich nur eben durch die Anisotonie von jenen. Der Harn des Menschen ist z. B., wie schon gesagt wurde, gewöhnlich hypertonisch, er besteht ferner stets so gut wie ausschliesslich aus Stoffen, welche auch im Blut vorkommen; denn die Neubildung spezifischer Substanzen in der Niere ist ja von ganz untergeordneter Bedeutung. Aber der hypertonische Harn enthält keineswegs die einzelnen Blutbestandteile in einer so und so viel mal höheren Konzentration, als das Blut; denn wenn z. B. der Kochsalzgehalt des Blutes von ca. 0·58% im Harn auf 1·1% steigt, so verdoppelt sich nicht nur der Harnstoffgehalt des Blutes im Harn, sondern er wächst von 0·05% bis zu 2·3% an, und zugleich sinkt der Gehalt an Traubenzucker von 0·1—0·15% auf Spuren ab, um nur in pathologischen Fällen ganz unverhältnismässig, eventuell auf 10% anzuwachsen. Wir finden also, dass hier geradeso, wie bei der Herstellung der blutisotonischen Sekrete, an jedem einzelnen Bestandteil des Blutes eine bestimmte osmotische Arbeit vollzogen wird. Bei dem eben gewählten Beispiel der Harnbildung handelt es sich vorwiegend um die Herstellung grösserer Konzentrationen; indessen muss die Niere auch zu der entgegengerichteten Arbeitsleistung befähigt sein, wie ja schon aus den angeführten Daten für die normalen Traubenzuckergehalte hervorgeht, wie es sich aber auch daraus ergibt, dass der Harn des Menschen gelegentlich auch eine stark hypotonische Lösung darstellen kann.

So ist also nach dieser allgemeinen Erörterung die osmotische Arbeit ein generelles und hervorstechendes Merkmal der Drüsentätigkeit, und von dieser Leistung wird im folgenden auch ganz vorwiegend die Rede sein. Imponierender mag freilich in vielen Fällen die Bildung spezifischer Produkte durch die Drüsen sein. Von deren Besprechung soll hier aber ganz Abstand genommen werden, da es sich dabei vorläufig mehr um chemische als um physikochemische Fragen handelt.

Nierensekretion. Deshalb ist die Darstellung der Drüsentätigkeit hier ganz und gar auf die Erörterung der Nierensekretion beschränkt; diese besteht ja fast ausschliesslich in der Leistung von osmotischer

Arbeit, die Bildung spezifischer Sekretbestandteile tritt in den Hintergrund. Freilich wird sich zeigen, dass es auch mit Hilfe der physikalisch-chemischen Methoden bisher ebenso wenig gelungen ist, wie mit den sonst verwendeten Hilfsmitteln, Aufschluss über die Natur der die Sekretionsarbeit leistenden Kräfte zu erlangen; die physikalische Chemie hat nur zur genaueren Definierung und zur Lokalisierung der Arbeit beizutragen vermocht. Schon aus dem Grunde ist die Darstellung der Physiologie der Nieren hier nur ganz knapp gefasst.

Farbstoffausscheidung durch die Nieren vom Frosch. Wir wollen die Analyse der osmotischen Leistungen der Nieren damit beginnen, dass wir das Verhältnis der Nieren zu den Farbstoffen untersuchen. Wir knüpfen damit einerseits an früher Erörtertes an (S. 426 ff.) und bringen andererseits gleich diejenigen Versuche zur Sprache, welche zuerst und am meisten dahin gewirkt haben, im Harn das Produkt einer spezifischen Arbeit der lebenden Nierenzellen zu erblicken, und nicht im wesentlichen ein Filtrat des Blutes. Der vor allem von Chrzonszczewsky[1]), v. Wittich[2]) und Heidenhain[3]) eingeführten Methode, durch Injektion der mit dem Auge leicht zu verfolgenden Farbstoffe die Nierensekretion zu analysieren, steht ja freilich von vornherein das Bedenken entgegen, dass sie für die gefärbten Fremdkörper denselben Weg postuliert, wie für die normalen harnfähigen Stoffe; aber da sich mehrere Momente dafür anführen lassen, dass die Nieren ihre spezifischen Fähigkeiten auch gegenüber den Fremdkörpern entfalten, so kann die Methode bis zu einem gewissen Grade auch über die Ausscheidung der normalen Körperbestandteile Aufschluss geben.

Wenn man einem Frosch durch Verfütterung, durch intravenöse Injektion oder vom Rückenlymphsack aus einen Sulfosäurefarbstoff, d. h. im allgemeinen einen lipoidunlöslichen Farbstoff (S. 426 ff.), wie etwa wasserlösliches Anilinblau oder Säurefuchsin, Trisulfonblau oder Trypanrot, einverleibt, so findet man nach einiger Zeit die Epithelien des sogenannten zweiten Abschnittes, weniger auch die des dritten Abschnittes der Nierenkanälchen erfüllt von intensiv gefärbten, kugelrunden Tröpfchen[4]). Es sind nicht Farbstoffniederschläge, die sich in

[1]) Chrzonszczewsky, Virchows Arch. **31**, 191 (1864).

[2]) v. Wittich, Arch. f. mikroskop. Anatomie **11**, 75 (1875).

[3]) Heidenhain, Hermanns Handb. **5**, 279 ff. (1883). Pflügers Arch. **9**, 1 (1874).

[4]) Gurwitsch, Pflügers Arch. **91**, 71 (1902); Dreser, Zeitschr. f. Biolog. **21**, 41 (1885); Höber u. Königsberg, Pflügers Arch. **108**, 323 (1905); Höber u. Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 105 (1908); Höber u. Chassin, Kolloidzeitschr. **3**, (1908); Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909); Höber u. Nast, ebenda **50**, 418 (1913).

den Zellen gebildet haben; denn die würden undurchsichtig und amorph sein. Sondern der Farbstoff muss in den transparenten Granula in gelöster Form enthalten sein. Ganz ähnliche Bilder erhält man, wenn man Vitalfarben, also die meist lipoidlöslichen Farbbasen oder deren Salze einverleibt; nur zeigen sich dann die Zellen aller Abschnitte der Nierenkanälchen mit den Farbtropfen besetzt. Es hat also nur ein Teil der Nierenepithelien die Fähigkeit, sich mit Sulfosäurefarbstoff zu beladen, und das ist auffällig genug; denn darin dokumentiert sich sofort aufs deutlichste eine besondere Eigenschaft der Nierenzellen, welche weitaus den meisten tierischen Zellen fehlt (S. 431, 437 und 438), nämlich lipoidunlösliche Substanz jeder Zeit reichlich in sich aufzunehmen (siehe dazu S. 438 ff.). Und gerade dadurch, dass nicht sämtliche Zellen des Sekretionsorganes Niere von der avitalen Farbe erfüllt werden, gibt sich in den erhaltenen Bildern auch die Lokalisation einer bestimmten, genauer zu studierenden Funktion kund.

Fragen wir nun zunächst, auf welche Weise die Farbstoffspeicherung zustande kommt, so scheint die Ablagerung, nachdem erst einmal der Farbstoff in das Innere des Protoplasten gelangt ist, in präformierte Granula hinein zu erfolgen; jedenfalls sind auch ohne Verwendung einer Farbe helle kugelige Tröpfchen in den Epithelien zu sehen, deren Inhalt nach Gurwitsch von wechselnder chemischer Beschaffenheit ist. Inwiefern diese chemische Natur mit der Fähigkeit zur Stapelung der Farbstoffe zusammenhängt, ist vorderhand nicht zu sagen. Wie kommt aber die Farbe zunächst überhaupt ins Protoplasma hinein?

Man könnte daran denken, dass in Anpassung an besondere Leistungen die Zellen hier ihre gewöhnliche Plasmahaut verloren haben und dadurch auch für die lipoidunlöslichen Stoffe permeabel geworden sind. Aber das ist sehr wenig wahrscheinlich. Wenn man nämlich eine Froschniere erst mit einer Vitalfarbe, z. B. mit Neutralrot, belädt und dann kleine Stückchen derselben in eine Lösung von Ammoniummolybdat legt, so erhält man häufig ganz ähnliche Bilder, wie sie früher (S. 615) für das Darmepithel beschrieben sind; d. h. es bilden sich dünne Krusten des unlöslichen Farbmolybdates um die Zelle herum, als Zeichen dafür, dass dem lipoidunlöslichen Ammoniummolybdat der Eintritt ins Protoplasmainnere verwehrt oder wenigstens erschwert ist[1]). Die Plasmahaut der Zellen scheint also auch hier bei den Nierenepithelien die gewohnten Eigenschaften zu haben.

Die Farbaufnahme ist also wohl als ein Akt anzusehen, welcher von den gewöhnlichen physikochemischen Permeabilitätsbedingungen unabhängig ist; es handelt sich demnach wohl um den Ausdruck spezieller Importfähigkeiten, die die lebenden Nierenepithelien besitzen, oder —

[1]) Höber u. Königsberg, l. c.

wie wir es früher (S. 414 und 438) genannt haben — um den Ausdruck einer „physiologischen Permeabilität".

Ich habe zum Zweck einer genaueren Umschreibung dieser physiologischen Permeabilität (loc. cit.) den Versuch gemacht, festzustellen, ob es hinsichtlich des Farbstoffimportes durch die Epithelien der zweiten Abschnitte der Froschniere irgendwelche Grenzen gibt, oder ob ganz beliebige Farbstoffe aufgenommen werden können. Es zeigte sich, dass lipoidlösliche und lipoidunlösliche Farbstoffe beliebiger chemischer Konstitution importiert werden können, dass dagegen durch die physikochemische Beschaffenheit gewisse Beschränkungen auferlegt werden. Nämlich diejenigen Farbstoffe, welche von den Epithelien nicht aufgenommen werden, wie u. a. Azoblau, Alkaliblau 3 B, Diamingrün B, erweisen sich sämtlich durch den Mangel an Diffusionsvermögen, durch die Empfindlichkeit gegen Elektrolyte und durch das ultramikroskopische Bild ihrer Lösungen als Suspensionskolloide. (Siehe hierzu S. 428). Freilich werden auch einige suspensionskolloide Farbstoffe importiert, wie z. B. Kongorot oder Bayrisch Blau; es gilt also nur der Satz, dass, wenn ein Farbstoff nicht aufgenommen wird, er suspensionskolloid ist; es gilt nicht die Umkehrung des Satzes. Aufgenommen werden ferner sämtliche echt gelöste und halbkolloide (siehe S. 428) Farbstoffe, ebenso diejenigen Farbstoffe, welche an die hydrophilen Kolloide erinnern, insofern als sie einerseits nicht diffundieren, andererseits aber sehr elektrolytbeständig sind und dem ultramikroskopischen Bilde nach echte Lösungen bilden.

Wenn man nun den Bildern der gefärbten Niere eine Deutung zu geben versucht, in welcher den Farbstoffen eine ähnliche Rolle erteilt wird, wie irgendwelchen Harnbestandteilen bei der normalen Funktion der Niere, so erscheint es als das Nächstliegende, die Sulfosäurefarbstoffe etwa mit dem Kochsalz oder der Harnsäure oder sonst einem der Stoffe zu vergleichen, für welchen die meisten Zellen sich für gewöhnlich wie impermeabel verhalten, und welche zweifellos der Tätigkeit der Nierenepithelien bedürfen, um den relativ hohen Grad von Konzentration zu erreichen, welcher ihnen als Bestandteilen des Harns im Vergleich zum Blut zukommt; die Farbstoffe würden dann also auf dem Ausscheidungsweg vom Blut durch die Epithelien hindurch in die Lumina der Harnkanäle befindlich gedacht. Diese nächstliegende Annahme, welche auch Heidenhain seiner Auffassung der Farbstoffausscheidung durch die Säugerniere zugrunde legte, ist aber nicht die einzig mögliche. Man kann nämlich, im Anschluss an die alte Ludwigsche Theorie der Nierenfunktion, annehmen, dass die Harnbildung damit beginnt, dass in den Glomeruli Blutflüssigkeit in die Bowmansche Kapsel abfiltriert wird, und dass nun diese Lösung sich zu Harn umwandelt, indem ihr auf ihrem Weg durch die Kanälchen von den Epithelien Wasser und gewisse gelöste Substanzen entzogen werden, so dass schliesslich eine Lösung entsteht, deren Total- und Partialkonzen-

trationen von denen des Blutes ganz und gar different sind, eine Lösung, die nicht mehr Blutflüssigkeit, sondern eben Harn ist. Unter diesen Voraussetzungen wäre es denkbar, dass die Farbe, welche man in den Epithelien zu sehen bekommt, ursprünglich im Blute enthalten war, von den Glomeruli aus in die Kanälchen gelangte und von da aus in die Zellen hinein resorbiert wurde, und nicht umgekehrt vom Blut, bzw. von der Lymphe aus durch die Zellbasis hindurch in die Zellen eindrang [v. Sobieranski[1])].

Die Farbstoffe gelangen durch Sekretion, nicht durch Resorption in die Epithelien. Diese zweite Annahme deckt sich aber, wenigstens für den Fall der Froschniere, nicht mit der Wirklichkeit. Wenn man nämlich dasjenige Gefäss, welches beim Frosch die Harnkanälchen mit Blut speist, nämlich die sog. Portalvene oder Vena Jacobsoni, resp. ihre Zuflüsse absperrt, die die Glomeruli versorgenden Arteriae renales dagegen intakt lässt, und dann einen Farbstoff, z. B. indigoschwefelsaures Natrium, in den Kreislauf bringt, so bleibt die ganze, sonst übliche Farbeinlagerung in die Epithelien aus, obwohl Harn gebildet wird. Es wäre also noch Gelegenheit vorhanden, dass von der Lösung aus, die aus den Glomeruli durch die Kanälchen herabfliesst, die Epithelien sich mit Farbstoff beladen; aber es geschieht nicht, und die ganze Niere enthält nach der Unterbindung überhaupt nur ganz geringe Farbmengen [Gurwitsch[2])]. Offenbar erfolgt also der gewöhnliche Farbzutritt von der Zellbasis her, die in den Epithelien sichtbare Farbe befindet sich also auf dem Ausscheidungs- und nicht auf dem Resorptionsweg. Dementsprechend gibt Gurwitsch den mit Farbe imprägnierten Granula folgende Funktion: sie sind Kollektoren, welche sich an der Zellbasis mit Farbstoff beladen, dann lumenwärts durch das Protoplasma rücken und an der Oberfläche der Zelle, an deren Bürstensaum angelangt, den Farbstoff ins Lumen entleeren. In der Tat sieht man im mikroskopischen Präparat, wie die gefärbten Tropfen bald nur an der Basis liegen, bald den Zellkern umstellen und bald die Oberfläche besetzt halten.

Es gibt aber noch einen zweiten, mindestens ebenso sicheren Beweis dafür, dass die Farbstoffe nicht resorbiert, sondern ausgeschieden werden. Man sieht nämlich nach der Einverleibung einzelner Farbstoffe, nämlich von Bordeaux, Säurefuchsin, Bismarckbraun, Neutralrot,

[1]) v. Sobieranski, Arch. f. experim. Pathol. **35**, 144 (1895).

[2]) Gurwitsch, l. c. S. 83. Siehe ferner: Nussbaum, Pflügers Arch. **16**, 139 (1878) u. **17**, 580 (1878); Adami, Journ. of physiol. **6**, 382 (1885). Beddard, ebenda **28**, 20 (1902).

genau die gleichen, grossen, gefärbten Tropfen, welche in den Zellen sichtbar sind, auch in den Kanälen liegen, sie sind dort oft zu Klumpen zusammengeballt und bilden lange, unregelmässig gebuckelte Stränge, welche die ganze Niere quer durchziehen, man trifft dieselben Granula auch im Ureter und schliesslich in der Blase [Höber und Königsberg[1])]. Es ist unmöglich, dass diese Gebilde in den Harnwegen entstanden und von da aus erst in die Epithelien der zweiten Abschnitte eingewandert sind. Für das Karmin ist übrigens schon vor längerer Zeit von A. Schmidt[2]) gezeigt worden, dass es in feinen, leuchtend roten Granula in den Kanälen der Froschniere auftritt, dass sich mit Ammoniak die Farbe ausziehen lässt, und dass dann eine farblose Grundsubstanz übrig bleibt.

All das führt zu einer bestimmten Vorstellung von der Tätigkeit der Froschnieren: Einzelne Sorten ihrer Zellen sind mit einer „physiologischen Permeabilität" ausgestattet der Art, dass es ihnen gelingt, grössere Mengen von Stoffen, für die andere Zellen im allgemeinen impermeabel sind, an sich zu reissen und in besonderen Gebilden durch Mittel, welche noch unerforscht sind[3]), zu speichern. Diese Gebilde werden dann in toto mit der angehäuften Substanz in die Kanälchen ausgestossen, und so kann es kommen, dass gewisse Stoffe im Harn in grösserer Konzentration enthalten sind, als im Blut[4]).

Dieser Auffassung widerstreitet nicht, dass der Harn für eine klare Flüssigkeit gilt; die Granulasubstanz kann sich aufgelöst haben, und man kennt ja auch verschiedene kolloide Bestandteile des Harns, die regelmässig in ihm vorkommen[5]); oder die Auflösung erfolgt vielleicht auch nicht, die feinen Granula befinden sich in Suspension im Harn und entgehen nur für gewöhnlich in dem reichlichen Harnwasser der Beobachtung. —

Farbstoffsekretion bei der Säugerniere. Bisher ist nun allein die Farbausscheidung durch die Froschniere erörtert worden; wenden wir uns jetzt der Säugerniere zu! Die meisten Untersuchungen sind hier

---

[1]) Höber u. Königsberg, Pflügers Arch. **108**, 323 (1905).

[2]) A. Schmidt, Pflügers Arch. **48**, 34 (1891).

[3]) Siehe dazu: Höber u. Königsberg, loc. cit.

[4]) Siehe hierzu: Noll, Ergebnisse der Physiologie 1905 S. 115ff.

[5]) Siehe z. B. Cloetta, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 29 (1898); Bondzynski u. Gottlieb, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1897, Nr. 33. Sasaki, Savaré und Ebbecke (unter F. Hofmeister), Hofmeisters Beiträge **9**, 386 und 401 (1907) u. **12**, 485 (1908). Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **61**, 112 (1909); **64**, 144 (1910) u. **72**, 215 (1911).

der Ausscheidung des lipoidunlöslichen indigoschwefelsauren Natriums gewidmet. Heidenhain[1]) fand bekanntlich, dass nach intravenöser Injektion kleiner Mengen dieses Farbstoffes die Glomeruli ungefärbt bleiben, dass allein die Zellen der Tubuli contorti den Farbstoff aufnehmen, und dass dichte Farbniederschläge die Kanälchen abwärts von den Tubuli contorti erfüllen.

Die Deutung dieses Bildes ist strittig; da eine isolierte Ausschaltung der Blutversorgung der gewundenen Kanäle hier nicht, wie bei der Froschniere, möglich ist, so bestehen zunächst die beiden Behauptungen zu Recht, dass die Farbe durch Abscheidung (Heidenhain), und dass sie durch Rückresorption (v. Sobieranski) in die Zellen gelangt. Denn die Farblosigkeit der Glomeruli kann nicht etwa als zureichendes Argument gegen die Filtration in die Bowmanschen Kapseln und weiter in die Kanälchen angesehen werden, schon weil verdünnte Farblösungen in mikroskopisch dünner Schicht sehr oft farblos erscheinen[2]) (siehe auch S. 430). Auf alle Fälle beweist aber der Ausfall der Experimente, dass auch bei der Säugerniere gewisse Zellen speziell darauf eingerichtet sind, lipoidunlösliche Stoffe, wie das indigoschwefelsaure Natrium, zu sammeln, und dass mit der Funktion dieser Zellen auch die Überführung der gleichen Stoffe auf eine höhere Konzentrationsstufe, als wie sie sie im Blut einnehmen, verknüpft ist. Denn die Haufen ungelösten Farbstoffes, welche in den Kanallumina liegen, sind, wie gesagt, erst von den Tubuli contorti ab, und zwar meistens erst weiter abwärts zu finden und können dort entweder infolge einer reichlichen, vorwiegend das Wasser betreffenden Resorption von seiten der Epithelien aus der von den Glomeruli herabfliessenden, schliesslich gesättigten Farblösung ausgefallen sein, oder die Farbe ist von den Epithelien sezerniert und dann von den gleichzeitig mit ihr abgeschiedenen Salzen aus ihrer Lösung niedergeschlagen worden[3]).

Zwischen diesen beiden Formen der Konzentrationsarbeit wäre nun wohl zugunsten der zweiten, von Heidenhain angenommenen alsbald entschieden, falls man das indigoschwefelsaure Natrium, in transparente Tröpfchen von der Art der bei der Froschniere beschriebenen eingeschlossen, sowohl in den Zellen als auch in den Kanälen liegen sähe. Aber so sieht man den Farbstoff nur in den Zellen, und zwar in deren

---

[1]) Heidenhain, Pflügers Arch. 9, 1 (1874). Siehe ferner: Pautinski, Virchows Arch. 79, 393 (1880); Grützner, Pflügers Arch. 24, 447 (1881).

[2]) v. Sobieranski, Arch. f. experim. Pathol. 37, 144 (1895).

[3]) Siehe dazu: Grützner, Pflügers Arch. 24, 447 (1881).

lumenwärts gerichteten Abschnitten und im Bürstensaum[1]). Vielleicht dass auch die Kanäle die Farbe ursprünglich in solchen Einschlüssen enthalten, dass aus diesen aber dann ein Teil der Farbe ausgelaugt und darauf in der erwähnten Weise niedergeschlagen wird, so dass die Granula verdeckt werden. Jedenfalls ist es sehr bemerkenswert, dass wenigstens das Karmin von der Säugerniere geradeso ausgeschieden wird, wie von der Froschniere; denn auch in der Kaninchenniere fand A. Schmidt[2]) die vorher (S. 648) erwähnten kleinen, leuchtend roten Granula, besonders in den Lumina der Henleschen Schleifen zu Haufen zusammengedrängt, und vor allem waren hier auch dieselben Tröpfchen in den Zellen der Tubuli contorti, besonders unter dem Bürstensaum zu sehen[3]). Wenigstens kann man also für das Karmin behaupten, dass es durch Sekretion und nicht durch Rückresorption in die Epithelien gelangt. —

Die mikroskopische Verfolgung der Farbstoffausscheidung hat uns hiermit zu einer bestimmten Anschauung von solchen Mitteln geführt, welche der Niere zu Gebote stehen, damit sie ihr typisches Produkt, d. h. eine Flüssigkeit mit den typischen Konzentrationsdifferenzen gegen das Blut, herstellen kann. Natürlich würden die zugrunde liegenden Versuche wesentlich an Bedeutung gewinnen, falls sich nachweisen liesse, dass die Niere sich auch der gleichen Mittel bedient, um normale Harnbestandteile in ihrem Sekrete anzureichern. Das scheint in der Tat der Fall zu sein. Ebstein und Nicolaier[4]), Minkowski[5]), Sauer[6]), Aschoff[7]), Eckert[8]) u. a, haben gefunden, dass, wenn man Kaninchen mit Adenin oder Harnsäure füttert oder ihnen mit Piperazin gelöste Harnsäure injiziert, in den lumenwärts gerichteten Abschnitten der Epithelien der Tubuli contorti kleine Körnchen oder sphärische, strahlig gebaute Körper auftreten, deren wesentlicher Inhalt Harnsäure

---

[1]) Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909). Auch andere lipoidunlösliche Farbstoffe, besonders schön z. B. Trypanrot, Trisulfonblau B, Bayrisch Blau, Benzoblau 3 B, sammeln sich in leuchtend gefärbten Granula am Innensaum der Epithelien der Tubuli contorti.

[2]) A. Schmidt, Pflügers Arch. **48**, 34 (1891).

[3]) Siehe auch: Arnold, Virchows Arch. **196**, 1 (1902); Anatom. Anzeiger **21**, 417 (1902); Schlecht, Zieglers Beitr. **40**, (1907).

[4]) Ebstein u. Nicolaier, Virchows Arch. **143**, 337 (1896).

[5]) Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 410 (1898).

[6]) Sauer, Arch. f. mikroskop. Anat. **53**, 218 (1899). Siehe auch: Courmont u. André, Journ. de physiol. et pathol. gén. **7**, 255 u. 271 (1905).

[7]) Aschoff, Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 1900.

[8]) Eckert, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **74**, 244 (1913).

ist, und dass dieselben Gebilde in den Lumina von den Tubuli contorti abwärts in reichlichen Mengen vorkommen. Lamy, Mayer und Rathery[1]) beobachteten, dass nach Einleitung einer Diurese mit Kochsalz, Natriumsulfat, Zucker oder Koffein in den Epithelien der Tubuli contorti feine Tröpfchen bis grosse, scharf konturierte farblose Blasen auftreten, deren Inhalt sich auf keine Weise färben lässt; die Blasen verschwinden wieder einige Zeit nach dem Abklingen der Diurese. Und Metzner[2]) gibt an, dass Tröpfchen durch den Bürstensaum der Epithelien ins Lumen übertreten. Damit gewinnt es an Wahrscheinlichkeit, dass die Niere ihre gewöhnliche Konzentrationsarbeit mit Hilfe granulärer Apparate leistet. —

Wir wollen nun zur Erörterung weiterer Faktoren der Harnbildung übergehen. Das Nächstliegende ist eine Betrachtung der Funktion der Glomeruli. Es bedarf wohl keines Beweises, dass Blutflüssigkeit aus den Gefässschlingen der Glomeruli durch deren Wände und durch die Epithelschicht der die Gefässe umschliessenden Bowmanschen Kapsel in den Anfang der Harnkanälchen übertritt[3]). Zu fragen bleibt aber, welche Kräfte die Flüssigkeit in den Anfang der Harnwege hineintreiben, und wie die Flüssigkeit zusammengesetzt ist.

Die erste Frage ist bekanntlich seit Jahrzehnten Gegenstand der Diskussion. Die in der Ludwigschen Theorie der Nierenfunktion enthaltene Anschauung, welche durch die Anatomie der Niere ja ungemein nahegelegt wird, dass nämlich die vom Herzen entwickelte Kraft das Blut durch die Wandungen in die Harnkanälchen hindurchfiltriert, wird von den Anhängern der Heidenhainschen Lehre, nach der die Abscheidung in den Glomeruli Sekretion, d. h. Tätigkeit der lebenden Zellen der Glomeruluswände ist, bekämpft. Es soll hier nur ganz kurz über den Stand dieser Frage referiert werden, da physikochemische Gesichtspunkte dabei ziemlich belanglos sind.

Der Anteil der Filtration an der Harnbildung. Dass sehr häufig Blutdruck, bzw. Durchblutung der Niere und Harnmenge parallel variieren, ist unbestreitbar. Dies braucht jedoch nicht zu beweisen, dass die Filtration einen Anteil an der Harnbildung hat, da ein reichlicher Blutstrom auch reichlichere Mengen harnfähiger, sekretionsanregender Stoffe mit sich führt. In vielen Fällen wird der Parallelismus zwischen

---

[1]) Lamy, Mayer u. Rathery, Compt. rend. Soc. Biol. **60**, 636 (1906); **62**, 738 (1907); **63**, 108 (1907).

[2]) Metzner, Nagels Handbuch d. Physiologie Bd. II.

[3]) Der Durchtritt von gelöstem Hämoglobin ist bei Kaninchen nach Ribbert [Zentralbl. f. Pathologie **24**, 244 (1913)] direkt nachzuweisen.

Durchblutung und Harnproduktion aber auch vermisst, und in diesen Fällen muss ermittelt werden, ob die Inkongruenz vielleicht auf besondere hinzutretende Einwirkungen auf die Niere zurückgeführt werden kann.

Einen solchen Fall von Inkongruenz beobachtete z. B. Magnus[1]). Um eine starke Durchblutung der Niere unter erhöhtem Druck auf die Gefässwände zu erzeugen und doch gleichzeitig jeden Sekretionsreiz für die Nieren, wie er durch jede Veränderung in der normalen Blutzusammensetzung erzeugt wird, nach Möglichkeit auszuschliessen, transfundierte er das Blut eines Kaninchens direkt auf ein anderes; er vermehrte auf die Weise das Blut des zweiten Tieres um 30—70%, und erzeugte zugleich einen erheblichen Anstieg des Kapillardruckes. Trotzdem nahm die Harnproduktion entweder nicht oder nur ganz unmerklich zu. Die Versuche von Magnus sind von Asher und Waldstein[2]) wiederholt und bestätigt worden; zugleich ergab sich, dass eine Zunahme der Diurese nur dann nicht eintritt, wenn die beiden Tiere, das blutspendende und das blutempfangende, ganz gleich vorbehandelt, d. h. vor allem ganz gleichartig gefüttert sind.

Die Versuche geben anscheinend einen schlagenden Beweis dafür, dass die Filtrationsbedingungen etwas ganz Nebensächliches sind. Aber von Cushny[3]) ist ein Einwand gegen diesen Schluss erhoben worden. Magnus zeigte selber, dass die Blutbahn sich nach der Transfusion ihres Flüssigkeitsüberschusses in kurzer Zeit grösstenteils in die Gewebe hinein entledigt (siehe S. 630); der Austritt erstreckt sich dabei natürlich nicht auf die körperlichen Elemente des Blutes, und dementsprechend lässt sich nachweisen, dass der Hämoglobingehalt stark anwächst. Ob ausser den Blutkörperchen auch Bestandteile des eingespritzten Plasmas in der Blutbahn verbleiben, ist nicht untersucht; es ist aber nach Analogie mit Erfahrungen über die Resorption von Blutserum im Darm und in der Bauchhöhle[4]) sehr wahrscheinlich, dass auch ein Teil seines Eiweisses bei dem Übertritt ins Gewebe in der Blutbahn zurückbleibt. Es zirkuliert also nach der Transfusion in den Gefässen ein an Körperchen überreiches Blut mit einem besonders eiweisshaltigen Plasma. Cushny ist daher der Meinung, dass trotz der

---

[1]) Magnus, Arch. f. experim. Pathol. 45, 210 (1901).

[2]) Asher und Waldstein, Biochem. Zeitschr. 2, 1 (1906).

[3]) Cushny, Journ. of physiol. 28, 443 (1902).

[4]) Voit und Bauer. Zeitschr. f. Biol. 5, 536 (1869); Heidenhain, Pflügers Arch. 56, 579 (1894); Reid, Philosoph. Transact. Roy. Soc. Ser. B 192, 211 (1900; Róth, Arch. f. Physiol. 1899, 441; siehe auch 532.

Steigerung des Filtrationsdruckes infolge der Transfusion eine Vermehrung der Harnbildung nur deshalb nicht eintritt, weil die gesteigerte Viskosität des Blutes seine Filtrierbarkeit vermindert. Man kann gegen diesen Einwand nicht geltend machen[1]), dass in den Versuchen von Asher und Waldstein die kleine Verschiedenheit der beiden sich mischenden Blute infolge Verschiedenheit in der Ernährung genügte, um trotz der auch hier zustande kommenden Eindickung doch gesteigerte Diurese zu veranlassen, da man nicht ausschliessen kann, dass der Sekretionsreiz, der in der chemischen Differenz des transfundierten Blutes gegeben ist, den Einfluss der erhöhten Viskosität überkompensiert.

Der Einwand von Cushny ist jedoch an neuen Versuchen von Knowlton[2]) auf seine Berechtigung zu prüfen. Knowlton erzeugte Diuresen durch Injektion von Ringerlösung, die abwechselnd als solche oder mit einem Zusatz von 5% Gelatine eingespritzt wurde. Es zeigte sich[3]), dass jedes Mal bei Mitinjektion der Gelatine die Harnmenge stark absank, obwohl der Blutdruck stets der gleiche blieb. Das spricht anscheinend für die Berechtigung des Einwandes von Cushny; dennoch ist die Erklärung eine andere. Wäre nämlich die Steigerung der Viskosität das Massgebende für die Verringerung der Diurese, so müsste, da der Blutdruck, wie gesagt, stets gleich blieb, die Durchflussgeschwindigkeit durch die Nieren bei Gelatinegegenwart abnehmen. Dies war jedoch in den Versuchen von Knowlton nicht der Fall. Deshalb ist das Ergebnis folgendermassen zu deuten: Starling[4]) hat vor längerer Zeit darauf aufmerksam gemacht, dass, wenn Harn durch Filtration aus Blutplasma gebildet werden soll, der Filtrationsdruck in den Kapillaren mindestens den osmotischen Druck des Plasmaeiweisses (ca. 25 mm *Hg*) übertreffen muss, da durch die für Eiweiss als impermeabel anzusehende Glomeruluswand eiweissfreie Flüssigkeit als Harn abzupressen ist. Als Kolloid spielt nun Gelatine ungefähr dieselbe osmotische Rolle wie Eiweiss, Gelatinezusatz muss also den Filtriereffekt des kapillaren Blutdrucks vermindern, wenn die Anschauung von Starling zu Recht besteht, und die Versuche von Knowlton zeigen dies in der Tat. Und sie beweisen diesen Wirkungsmodus umso mehr, als Knowlton zeigte, dass ein Zusatz von Stärke zur injizierten Ringerlösung, obgleich die Viskosität dadurch noch mehr gesteigert wurde, als durch die Gelatine,

---

[1]) Magnus, Oppenheimers Handbuch d. Bioch. III, 1, S. 495 (1910).

[2]) Knowlton, Journ. of physiology **43**, 219 (1911).

[3]) Siehe auch Pugliese, Zeitschr. f. Biol. **54**, 100 (1910); Hogan und M. H. Fischer, Kolloidchem. Beihefte **3**, 385 (1912).

[4]) Starling, Journ. of physiology **24**, 317 (1899).

die Diurese nicht verminderte (auch nicht die Durchflussgeschwindigkeit), weil der osmotische Druck der zugesetzten Stärke im Gegensatz zur Gelatine fast gleich Null war.

Versuche der eben geschilderten Art, aus der künstlichen Steigerung der Diurese nach der Injektion von Lösungen sei es von Salzen, oder von Harnstoff, Koffein oder dergleichen, Rückschlüsse auf den Modus der Harnbereitung zu ziehen, sind ausserordentlich häufig ausgeführt und speziell eben mit der Fragestellung, ob die Filtration bei der Harnbereitung eine Rolle spielt. Zu diesem Zweck sind die Messungen der Diuresegrösse z. B. kombiniert mit onkometrischen Messungen, indem das Nierenvolumen als Mass der Grösse der Nierendurchblutung genommen wurde. Dabei zeigte sich, dass die erste starke Harnflut, welche einer ersten Infusion folgt, gewöhnlich auch von einem kräftigen Onkometerausschlag, d. h. von einer starken Zunahme der Durchblutung begleitet ist. Aber weiterhin stehen dann Diurese und Durchblutung häufig gar nicht mehr in irgend einem verständlichen Zusammenhange miteinander, wie man es zunächst erwarten sollte, wenn die Filtration eine nennenswerte Rolle bei der Harnbildung spielen würde, und nicht etwa bloss eine akzessorische Erscheinung der diuretischen Wirkung wäre [Magnus und Gottlieb[1])].

Diese Versuche stützen also anscheinend die Filtrationslehre nicht. Aber sie widerlegen sie auch nicht, da sich gegen die onkometrische Methode zur Messung der Durchblutungsgrösse gewisse Bedenken erheben lassen[2]). Einwandfrei wird diese Grösse nur auf direktem Wege bestimmt, d. h. durch Messung der in der Zeiteinheit die Niere passierenden Blutmenge. So sind Barcroft und Brodie[3]) sowie Lamy und Mayer[4]) verfahren und sind dann auch auf diesem Wege zu dem Ergebnis der Onkometerversuche gekommen, nämlich dass Durchblutung und Diurese zwar oft, aber nicht notwendig parallel gehen; im speziellen haben sie gefunden, dass bei Diuresen, welche durch Harnstoff- oder durch Salzlösungen erzeugt werden, die Steigerung der Durchblutung eventuell ganz ausbleiben kann, oder dass sie von der Diurese überdauert wird.

---

[1]) Magnus, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 396 (1900), und Gottlieb und Magnus, ebenda **45**, 223 (1901); siehe ferner: Starling, Journ. of physiol. **24**, 317 (1899); Bradford und Philipps, ebenda **8**, 117 (1887).

[2]) Loewi, Fletcher, V. E. Henderson und Alcock, Arch. f. experim. Pathol. **53**, 15 (1905).

[3]) Barcroft und Brodie, Journ. of physiol. **32**, 18 und **33**, 52 (1905).

[4]) Lamy und A. Mayer, Journ. de physiol. et pathol. gén. **8**, 258 (1906).

Aber bei diesen Versuchen ist nun wieder zu berücksichtigen, dass die zur Erzeugung einer kräftigen Diurese meist notwendigen recht erheblichen Quanta von Injektionsflüssigkeit das Blut verwässern und dadurch leichter filtrierbar machen (S. 652), so dass die Wirkungen des Filtrationsdruckes allein auch diesmal nicht rein zur Geltung kommen. Immerhin verläuft in diesen Fällen die Diurese doch oft so, dass sie kaum anders denn als reines Filtrationsergebnis aufgefasst werden kann. Barcroft und Hermann Straub[1]) haben z. B. gefunden, dass der Harn, der nach reichlicher Infusion von Ringerlösung, von hyper- oder hypotonischer Kochsalzlösung fliesst, in seinem Chlorgehalt ungefähr dem Plasma gleichkommt, also darin wie ein Plasmafiltrat beschaffen ist. Dass nun in der Tat hier kaum etwas anderes, als ein einfacher physikochemischer Prozess für die Produktion des Harns wirksam war, dafür führen Barcroft und Straub folgende Momente an: 1. im Gegensatz zu anderen harntreibenden Mitteln, wie Natriumsulfat, Harnstoff, Koffein, welche den Sauerstoffverbrauch der Niere stark in die Höhe treiben, sind Ringer- und Kochsalzlösung in dieser Hinsicht ganz unwirksam; 2. unter der Einwirkung anderer harntreibender Mittel nimmt der Harn gewöhnlich eine Zusammensetzung an, welche ganz und gar von der des Plasmas abweicht; nach Injektion von Natriumsulfat enthält z. B. der Harn sehr grosse Mengen von Natriumsulfat, dagegen viel kleinere Mengen Natriumchlorid, als das Plasma; der zugleich gesteigerte Sauerstoffverbrauch ist danach als Symptom der osmotischen Arbeitsleistung der Niere (siehe S. 762) aufzufassen. Vergiftet man nun die Niere z. B. mit Sublimat oder schädigt man sie durch Anämie, so reagiert sie auf Natriumsulfatinjektion nicht mehr mit der Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs, aber auch nicht mehr mit der Produktion des eigenartig zusammengesetzten Harns, während bei nachfolgender Kochsalzinjektion noch prompt die typische Kochsalzdiurese zustande kommt.

Wenn auch diese Versuche demnach lehren, dass manche Formen von künstlichen Diuresen offenbar wirklich reine Filtrationen sind[2]), so lehren sie auch, dass andere Diuresen sicherlich etwas viel komplizierteres sind, und wir wollen uns nun von neuem den Orten der Aktivität in der Niere zuwenden.

Die sekretorische Tätigkeit der Glomeruli. de Bonis[3]) versuchte

[1]) Barcroft u. Hermann Straub, Journ. of physiology 41, 145 (1910); siehe auch Winfield, ebenda 45, 182 (1912).

[2]) Siehe auch E. Frey, Pflügers Arch. 139, 435, 465, 512, 532 (1911).

[3]) de Bonis, Arch. f. Physiologie 1906, 271.

die Glomeruli bei der Säugetierniere funktionell zu isolieren, indem er nach dem Vorgang von Bottazzi und Onorato[1]) vom Ureter aus Fluornatriumlösung einspritzte, um auf die Weise die Epithelien der Nierenkanälchen zu töten. Wenn nun auch diese Methode natürlich keine reinen Resultate geben kann, so ist doch auf alle Fälle sehr bemerkenswert, dass, wie die folgende Tabelle lehrt, die geschädigte Niere zur selben Zeit einen stark hypotonischen Harn produziert, zu der die gesunde hypertonischen Harn bildet.

	ccm Harn		Harn Δ		Blut Δ	Bemerkungen
	gesunde Niere	*NaF* Niere	gesunde Niere	*NaF* Niere		
$2^h\ 30'$— 3^h	9	12	1·616	0·979	0·572	Hund bekommt in kleinen Mengen mit Wasser verdünnte Milch
$3^h\ 30'$— 4^h	14	20	1·118	0·294		
$4^h\ 50'$— $5^h\ 20'$	14	22	0·584	0·240		
$5^h\ 30'$— 6^h	10	22	0·570	0·224		
6^h — $6^h\ 30'$	12	20	0·572	0·212	0·560	Von jetzt ab nichts mehr zu trinken gegeben
$9^h\ 30'$—10^h	4	9	1·002	0·206		
8^h — $8^h\ 30'$	2·5	6	1·304	0·302	0·569	

Dies kann niemals Effekt einer Filtration sein. Denn um beispielsweise aus Blut von der Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = 0{\cdot}560$ eine Flüssigkeit mit einem $\Delta = 0{\cdot}212$ abzupressen, ist ein Druckaufwand von mehr als 3000 mm *Hg* notwendig (siehe S. 20), der als Filtrationsdruck natürlich nicht zu Gebote steht[2]). Die Hypotonie kann nur entweder von einer osmotischen Arbeit der Kanälchenepithelien herrühren, was in de Bonis' Versuchen wegen deren Schädigung ganz unwahrscheinlich ist, oder von einer osmotischen Arbeit der Glomeruluszellen.

Auch Versuchsergebnisse von Grünwald[3]) sind am ehesten als Ausdruck einer Glomerulussekretion aufzufassen. Grünwald erzwang bei Kaninchen durch fast chlorfreie Ernährung, kombiniert mit mehrmaliger Austreibung von Chlor durch die Nieren mit Hilfe von Diuretin die Abscheidung eines fast chlorfreien Harnes (siehe S. 517); dann injizierte er subkutan Sublimat, die Folge davon ist eine Schädigung speziell der Epithelien der Harnkanälchen. Der Harn bleibt danach so chlorarm wie vorher. Daraus ist zu schliessen, dass im Zustand der Chlorverarmung die Glomeruli aus dem auch dann noch reich-

[1]) Bottazzi und Onorato, Archiv di Fisiol. **1**, 273 (1904).

[2]) Siehe hierzu auch: Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **20**, 180 (1896); Starling, Journ. of physiol. **19**, 312 (1896) und **24**, 317 (1899); Burian, Pflügers Arch. **136**, 741 (1910).

[3]) Grünwald, Arch. f. experim. Pathol. **60**, 360 (1909).

lich Kochsalz enthaltenden Blut eine Flüssigkeit abscheiden, welche fast kein Chlor enthält.

Ganz anders liegen nach den Untersuchungen von Bainbridge, Collins und Menzies[1]) die Verhältnisse beim Frosch. Hier gelingt nach den S. 647 erwähnten eigenartigen Kreislaufverhältnissen die Ausschaltung der Kanälchenepithelien viel leichter, als bei den Säugetieren, indem man z. B. Sublimat von der Portalvene aus injiziert. Während nun die mit Salzlösung durchspülte intakte Niere einen hypotonischen Harn produziert (siehe S. 627), fliesst nach Ausschaltung der Tubuli ein isotonischer Harn. Dies kann auf zweierlei Weise erklärt werden; entweder durch die Annahme, dass die Tubuli für gewöhnlich Wasser hinzuliefern, oder dass sie Salz zurückresorbieren. Da bei alleiniger Durchströmung von der Portalvene aus, also bei alleiniger Zirkulation durch die Kapillaren der Tubuli gar keine Flüssigkeitsabscheidung zustande kommt, so entscheiden sich Bainbridge, Collins und Menzies für die zweite Erklärung, Hypotonie durch Rückresorption.

Die Rückresorption. Diese ist bereits mehrfach erwähnt worden. Der Begriff hat sich, wie wir sahen, aus der Ludwigschen Theorie der Harnbildung heraus entwickelt; wenn Blutflüssigkeit durch reine Filtration aus den Glomeruli in den Anfang der Harnkanälchen eintritt, so muss die Flüssigkeit sich bei der Passage durch die Kanälchen in Harn verwandeln, und das geschieht nach Ludwig dadurch, dass Wasser und manche gelösten Stoffe ins Blut zurückresorbiert werden. Unter dieser Resorption kann man sich wegen der Differenz in den osmotischen Partialdrucken zwischen Blut und Harn (S. 643) heutzutage nichts anderes mehr vorstellen als eine Arbeitsleistung der Zellen. Es ist nun zu untersuchen, ob Anhaltspunkte für die Existenz solcher resorptiver Leistungen vorhanden sind.

Dafür sind erstens Erfahrungen an anomalen Nieren geltend gemacht, bei denen allein die Rinde noch funktionierte, während das gesamte Mark, also der grösste Teil der eventuell resorbierenden Strecke, entweder experimentell entfernt oder durch Verletzung verloren gegangen war[2]). Solche Nieren liefern nun in der Tat einen hellen und sehr verdünnten Harn in vermehrter Menge. Aber es ist gezeigt worden, dass es schon allein genügt, dass man der Niere die Kapsel abzieht[3]),

[1]) Bainbridge, Collins und Menzies, Proceed. of the Royal Soc. Ser. B 86, 355 (1913).

[2]) Siehe Ribbert, Virchows Arch. 93, 169 (1883); Boyd, Journ. of physiol. 28, 76 (1902); Hans Meyer, Marburger Sitzungsber. 1902; Bujniwicz, le physiologiste Russe 2, 196 (1904).

[3]) Ruschhaupt, Pflügers Arch. 91, 619 (1902); Biberfeld, ebenda 102, 116 (1904).

oder dass man sie in toto transplantiert[1]), um sie zu einer Abscheidung vermehrter Mengen eines verdünnten Harnes zu veranlassen. Die Veränderung des Sekretes ist also die Folge jeder Alteration und nicht die Folge eines Resorptionsausfalles.

Auch diejenigen Versuche, in denen durch Stauung des Harnes mit Ureterklemmen oder durch künstliche Verzögerung seines Ausflusses eine Begünstigung der Resorption dieser oder jener Bestandteile angestrebt wurde, sind wenig geeignet, etwas zu entscheiden. Denn auch auf diese Art werden unphysiologische Verhältnisse geschaffen[2]).

Ferner ist der Verlauf der Diurese nach Infusion von Salzlösungen besonders von Cushny[3]) für die Rückresorptionshypothese auszunutzen versucht worden. Wenn man Lösungen intravenös injiziert, welche zugleich Kochsalz und Glaubersalz in äquimolekularen Mengen enthalten, so erfolgt eine starke Diurese, nach deren fast völligem Abklingen noch lange reichliche Mengen von Glaubersalz in den Harn entleert werden, während die Kochsalzabgabe zum Ausgangswert zurückgekehrt ist[4]). Cushny gab diesem Ergebnis folgende Deutung: Die Differenz in der Ausscheidung von $NaCl$ und Na_2SO_4 rührt davon her, dass auf dem Wege von den Glomeruli zum Nierenbecken aus dem Glomerulusfiltrat $NaCl$ in grösseren, Na_2SO_4 in kleineren Mengen resorbiert wird; der Unterschied zwischen den beiden Salzen deckt sich völlig mit ihrem differenten Verhalten im Darm, wo ebenfalls das Natriumsulfat das schwerer resorbierbare ist (siehe S. 618). Diese Analogie bildete für Cushny auch den Schlüssel zur Erklärung der Wirkung anderer Gemische: Natriumphosphat wird ebenfalls nachhaltiger ausgeschieden als Kochsalz, weil es auch weniger resorptionsfähig ist; genau dasselbe gilt für Harnstoff, dem auf Grund von Overtons Versuchen an Pflanzen- und Tierzellen eine geringere Resorbierbarkeit zugeschrieben wird. Mit diesem letzten Versuch entzieht Cushny sich aber selbst den Boden; denn die geringere Resorbierbarkeit kommt nach Overton dem Harnstoff einzig und allein im Vergleich mit einwertigen Alkoholen, Äther, Aldehyden und dergleichen zu, weil diese an Lipoidlöslichkeit bzw. Oberflächenaktivität den Harnstoff übertreffen. (S. 359). Dagegen überragt allgemein der Harnstoff an Resorbierbarkeit bei weitem das lipoidunlösliche Kochsalz, wie ich es ja auch speziell nachgewiesen habe[5]). Auch Loewi[6]) wies mit dem nicht schwer resorbierbaren Jodnatrium nach, dass sich ihm gegenüber die Niere nicht anders verhält als gegen Sulfat und Phosphat. Es bleibt also mindestens noch eine offene Frage, ob die genannten Differenzen in der Aus-

---

[1]) Carrel und Guthrie, Science 22, 565 (1905); siehe ferner Bradford, Journ. of physiol. 10, 358 (1889).

[2]) Herrmann, Sitzungsber. d. Wien. Akad. 36, 363 (1859); Steyrer, Hofmeisters Beitr. 2, 312 (1902); L. Schwarz, Zentralbl. f. Physiol. 16, 281 (1902); Pfaundler, Hofmeisters Beitr. 2, 366 (1903); Cushny, Journ. of physiol. 27, 429 und 28, 431 (1902); Lindemann, Zieglers Beitr. 21, 500 (1897).

[3]) Cushny, Journ. of physiol. 27, 429 (1902).

[4]) Siehe auch Magnus, Arch. f. experim. Pathol. 44, 396 (1900); Sollmann, Americ. Journ. of physiol. 9, 425 und 454 (1903).

[5]) Höber, Pflügers Arch. 74, 246 (1899).

[6]) Loewi, Arch. f. experim. Pathol. 48, 410 (1905). Siehe auch Frey, Pflügers Arch. 139, 512 (1911).

scheidung besser auf Unterschiede in der sekretorischen oder auf solche in der resorptiven Beförderung zu beziehen sind[1]).

Dagegen scheinen Versuche von Hirokawa und von Nishi nicht anders als durch die Annahme der Rückresorption erklärlich zu sein. Hirokawa[2]) schnitt würfelförmige Stücke aus Rinde und Mark der Niere heraus und bestimmte angenähert deren osmotischen Druck durch Einlegen in Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration und nachfolgende Wägung (siehe S. 80); es ergab sich folgendes: Die Rindenwürfel zeichnen sich durch relativ grosse Konstanz ihres osmotischen Druckes aus, d. h. sie behalten ihr Gewicht, wenn sie in eine Lösung von 1—2 % Kochsalz gebracht werden. Dem gegenüber schwankt der osmotische Druck der Markwürfel erheblich, und zwar stets in derselben Richtung, in der sich der osmotische Druck des gleichzeitig sezernierten Harns bewegt. Gewöhnlich liegt der osmotische Druck von Mark und Harn weit oberhalb desjenigen der Rinde; nur nach reichlicher Infusion von Wasser in den Magen bekommen Rinde, Mark und Harn den gleichen Druck. Hirokawa schliesst aus diesem Ergebnis, dass er mit seiner Methode nicht den osmotischen Druck des Nierenparenchyms, sondern den des Harns misst, und dass danach von der Rinde zunächst aus dem Blut eine Flüssigkeit von gleichmässiger Zusammensetzung abgesondert wird, die erst nachträglich durch Vorgänge im Mark die den jeweiligen Bedürfnissen des Körpers entsprechende Zusammensetzung erhält; für gewöhnlich bestehen diese Vorgänge in Eindickung durch Resorption von Wasser. Man könnte natürlich auch daran denken, die Eindickung auf Abscheidung von gelösten Stoffen durch die Epithelien der Markanteile der Harnkanälchen zu beziehen; allein für solche Abscheidungen fehlen die Anhaltspunkte, wie die erörterten Versuche über Ausscheidung von Farbstoffen, von Harnsäure u. a. gelehrt haben.

Mit einer ähnlichen Methode kam Nishi[3]) zu dem gleichen Resultat, dass sich im Mark resorptive Vorgänge abspielen. Auch Nishi zerlegte die Niere in Rinden- und in Marksubstanz und analysierte beide auf ihren Gehalt an Traubenzucker. Es zeigte sich, dass die Rinde Zucker enthält, während das Mark ganz oder fast ganz davon frei ist. Da sich beweisen liess, dass der Zuckergehalt der Rinde weder auf den Zuckergehalt des Blutes der Rinde, noch auf einen Glykogengehalt der Rinde zurückgeführt werden kann, so scheint kein anderer

[1]) Siehe auch Michaud, Zeitschr. f. Biologie **46**, 5 (1904).

[2]) Hirokawa (unter v. Fürth), Hofmeisters Beitr. **11**, 458 (1908).

[3]) Nishi (unter Hans Horst Meyer), Arch. f. experim. Pathol. **62**, 329 (1910).

Schluss möglich, als dass aus dem Blut zunächst in der Rinde eine zuckerhaltige Flüssigkeit abgeschieden wird, aus der dann weiterhin durch Rückresorption des Zuckers der durch den Zuckermangel charakterisierte Harn entsteht.

Selektive Tätigkeit der Niere. Nach all dem bietet sich uns also ein ungemein kompliziertes Bild von der Tätigkeit der Niere: in allen ihren Abschnitten, in den Glomeruli, in den Tubuli contorti der Rinde, in den Tubuli recti des Markes stossen wir auf Arbeitsleistungen der lebenden Zellen, deren Natur uns bisher völlig rätselhaft ist. Alle diese Abschnitte agieren gemeinsam zu dem Zwecke, dem Blut eine konstante normale Beschaffenheit zu verleihen. Hierfür sind ihre Zellen befähigt, selektiv stets gerade diejenigen Stoffe an sich zu reissen und weiter zu transportieren, die in einer von der Norm abweichenden Menge im Blut vorhanden sind; so wenigstens scheint sich die Leistung der Nieren für den Organismus am kürzesten definieren zu lassen. Einige Beispiele mögen diese selektive Tätigkeit zum Schluss illustrieren: Wenn man eine Natriumsulfatlösung in die Blutbahn infundiert, so ändert sich die Zusammensetzung des Blutes hauptsächlich so, dass sein Gehalt an Wasser und Natriumsulfat steigt; infolgedessen setzt eine Diurese ein, welche hauptsächlich Wasser und Natriumsulfat aus dem Blut eliminiert, es entsteht ein Harn, der eventuell mehrere Prozente Natriumsulfat enthält, dagegen z. B. trotz des grossen Kochsalzgehaltes des Blutes fast chlorfrei ist [Magnus[1]), Sollmann[2])]. Betrachten wir weiter nicht die Folgen des Importes eines Fremdstoffes, wie des Natriumsulfates, sondern die Folgen von Störungen in dem gewöhnlichen Verhältnis der normalen Blutbestandteile zueinander, so zeigt sich etwa folgendes: Während die Niere trotz des Gehaltes des Blutes an gelöstem Traubenzucker gewöhnlich keinen oder doch so gut wie keinen Zucker in den Harn ausscheidet, braucht nur der Zuckergehalt des Blutes etwas zu steigen, damit gleich mehrere Prozente Zucker im Harn auftreten. Oder: wenn man ein Tier möglichst chlorfrei ernährt[3]), so produziert es trotz reichlichen Gehaltes an Kochsalz im Blut einen fast oder ganz chlorfreien Harn. Oder: wenn man einem Menschen reichlich Wasser zuführt, so wird der Harn, im Gegensatz zur Norm, hypotonisch; nach einer Beobachtung von MacCallum und Benson[4])

---

[1]) Magnus, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 396 (1900).

[2]) Sollmann, Americ. Journ. of physiol. **9**, 425 u. 454 (1903).

[3]) Siehe die Versuche von Grünwald S. 517.

[4]) Mac Callum u. Benson, Journ. of biol. chem. **6**, 87 (1909).

lag der Gefrierpunkt des Harns z. B. in einem Fall nach reichlichem Wassertrinken bei nur $-0{\cdot}075^0$ [1]).

Die Niere reagiert also so, dass eine bestimmte Norm in der Zusammensetzung der Körpersäfte erhalten bleibt. Sobald die Konzentration eines Stoffes einen bestimmten Schwellenwert übersteigt, greift die Niere ein und eliminiert den Überschuss. Wie sie das macht, wissen wir nicht. O. Cohnheim[2]) machte kürzlich die merkwürdige Angabe, dass auch die fein zerstückelte Niere noch Konzentrationsschwellen unterscheiden soll; er fand, dass zerhackte Niere von Kaninchen und Katzen bei Körpertemperatur aus einer Kochsalzlösung Salz entnimmt und bindet, sobald die Kochsalzkonzentration 0·6% übersteigt, unterhalb dieses Schwellenwertes bindet sie nichts. Eine entsprechende Schwelle fand er für Traubenzucker bei 0·3%. Wichtig für die Theorie des Selektionsvermögens der Niere ist auch die Tatsache, dass man die normale Sekretionsschwelle künstlich ändern kann; so fand z. B. Pollak[3]), dass bei länger andauernder Adrenalindarreichung trotz beträchtlicher Hyperglykämie die Nieren zuckerdicht werden, so dass die gewöhnliche Glykosurie nicht zustande kommt.

Andererseits haben die selektiven Fähigkeiten der Niere allerdings auch ihre Grenzen, und es würde für die weitere Analyse der Nierentätigkeit sicherlich von grossem Interesse sein, die Grenzen dieser Fähigkeiten festzulegen; in der Richtung ist aber bisher noch fast nichts geschehen[4]). Leistungsgrenzen dokumentiert die Niere z. B. gegenüber den Bromiden; in der Tat scheint ja die Niere nicht fähig zu sein, Br^- als Fremdkörper zu behandeln; wir haben früher gesehen (S. 516), dass das wahrscheinlich daran liegt, dass die Niere Br^- und Cl^- nicht zu unterscheiden vermag. Ferner haben Untersuchungen von Sollmann[5]) ergeben, dass die Niere auf Injektion von Natriumacetat, -phosphat und -ferrocyanid zwar gerade so reagiert, wie auf Zufuhr von Natriumsulfat; d. h. im Harn erscheint vor allem das Fremdsalz, aber daneben fast kein Chlorid; hingegen wird nach Infusion von Natriumjodid, -nitrat oder -rhodanid die selektive Abscheidung der Fremdsalze vermisst, und es tritt neben diesen reichlich Chlorid im Harn auf. Spiro[6]) machte hierzu die interessante Bemerkung, dass die Anionen

[1]) Siehe hierzu auch: Lichtwitz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **65**, 128 (1911).

[2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **84**, 451 (1913).

[3]) L. Pollak, Archiv f. experim. Pathol. **64**, 415 (1911).

[4]) Siehe die Versuche über Farbausscheidung S. 646.

[5]) Sollmann, loc. cit.

[6]) Spiro in Korányi-Richters Handb.: Physik. Chemie u. Medizin 2, 261 (1908).

sich in den Versuchen von Sollmann wieder einmal in der bekannten lyotropen Reihe anordnen, oder vielmehr, dass die beiden Gruppen der entquellenden und der quellungsbefördernden Anionen sich geltend machen (siehe S. 317 und 499). Vielleicht liegt hierin ein Fingerzeig für eine Theorie der Reizung der Nierenzellen[1]).

Soviel an dieser Stelle von der Tätigkeit der Niere! Über die für ihre osmotischen Leistungen aufzuwendende Energie wird später (Kap. 15) noch einiges zu sagen sein. —

Wir haben nunmehr den Lösungsstrom, welcher durch den tierischen Körper fliesst, auch auf einer seiner letzten Etappen, bis zu seiner Einmündung in einen der Drüsenausführungsgänge, zu verfolgen gesucht, freilich mit recht wenig befriedigendem Ergebnis, obgleich diejenige Etappe, welche wir hier speziell studiert haben, nämlich der Übertritt in die Harnwege, so umfassend untersucht worden ist, wie keiner der Übergänge in einen der anderen Ausführungsgänge. Auch für die physikochemische Methode sind hier nur wenige Erfolge zu verzeichnen, und die Sekretionsphysiologie hat nach wie vor noch das meiste von der Zukunft zu erwarten.

Vierzehntes Kapitel.

Die Fermente.

Das lebende Eiweiss und das Biogen. „Den steten Wechsel von Bestandteilen in einem lebenden Organismus bedingt eine höchst eigenartige chemische Verbindung, das lebende Eiweiss oder das Biogen. Es ist ein enorm labiler Stoff, von dessen festem Grundstock sich fast unaufhörlich gewisse Atomkomplexe ablösen und zerfallen und an den fast unaufhörlich neue Komplexe sich angliedern. Auf diesem Wechsel von Zerfall und Aufbau beruhen die normalen Äusserungen des Lebens, beruhen der Stoffwechsel und die Leistungen, der Grad der Labilität der lebendigen Substanz bestimmt den Grad der Erregbarkeit, Wachstum ist eine Polymerisation des Biogenmoleküles, welcher ein Zerfall in mehrere neue Biogene folgt.“

---

[1]) Siehe auch M. H. Fischer u. Sykes, Kolloidzeitschr. **13**, 112 (1913); Frey, Pflügers Arch. **139**, 512 (1911); Lichtwitz, loc. cit.

So oder ähnlich lauten die Vorstellungen von dem eigentümlichen Stoffwechsel der Lebewesen samt seinen charakteristischen Variationen, wie sie heute noch viele schätzen, Vorstellungen, welche in den Lehrbüchern der Physiologie angedeutet oder gelegentlich zu detaillierten Hypothesen ausgesponnen werden[1]). Sie sollen in einem anschaulichen Bilde die wesentlichen Tatsachen vereinigen, dass trotz des ununterbrochenen Stromes von chemischen Verbindungen, der durch die Protoplasten fliesst, deren Zusammensetzung während des Lebens angenähert konstant bleibt, dass nach den Erfahrungen über den Nährwert der Stoffe diesen Strom nur das Eiweiss dauernd in Gang zu erhalten vermag, und dass dies Eiweiss, ebenso wie die anderen Hauptbestandteile der Nahrung, die Kohlehydrate und Fette, welche wir als stabile, jahrelang zu konservierende chemische Verbindungen kennen, innerhalb der lebendigen Substanz ohne Schwierigkeit tiefgehend zersetzt werden. Diese Beobachtung des leichten und steten Zerfalles ist es in allererster Linie, welche die Idee von dem labilen Lebensmolekül erzeugt hat, von diesem Molekül, das in der Art seiner Labilität und in seiner Autoregeneration nichts seinesgleichen hat, das allein das lebende Wesen charakterisiert und deshalb wohl auch dessen übrige rätselhafte Fähigkeiten, die Fähigkeiten des Wachstums, der Fortpflanzung, der Regulation, der Erregbarkeit, in sich birgt.

Aber alle Probleme, welche die Lehre vom Stoffwechsel enthält, werden auf ein totes Geleise gefahren, sobald wir für ihre Lösung heute noch auf dieses niemals nachgewiesene Lebensmolekül rekurrieren. Denn heute sind wir in der Lage, uns die Aktivität der lebendigen Substanz ganz anders und viel besser zu verdeutlichen, als durch die Hypothese dieses Metamoleküls „lebendes Eiweiss".

So wie wir die Nahrungsstoffe in die Organismen eingehen sehen, als Eiweisskörper, als Kohlehydrate, als Fette, so werden sie auch im Inneren verwendet; es gibt kein anderes Eiweiss, als das, das wir im Reagensglas vor uns haben, es gibt ebenso wenig ein totes stabiles Eiweiss neben einem lebenden labilen, wie es tote und lebende Zucker, tote und lebende Fette gibt. Die Gründe für die grosse

---

[1]) Verworn, Die Biogenhypothese. Jena 1903. Ferner: O. Loew, Die chemische Energie der lebenden Zellen. München 1899, auch Biolog. Zentralbl. 22, 733 (1902). — Von „lebendem Eiweiss" sprechen z. B. F. Tangl in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie 3 [2], 21ff. (1909); H. Euler in den Grundlagen u. Ergebnissen der Pflanzenchemie 2, 282ff. (1909); E. Winterstein u. Trier, die Alkaloide S. 44 (1910); siehe auch: Paul, Birstein und Reuss, Biochem. Zeitschr. 29, 277 (1910).

und stete Reaktionsfähigkeit des lebenden Protoplasmas sind ganz andere. Sie sind in dem Zusammenwirken aller Einzelstoffe in bestimmten Mengenverhältnissen gelegen. In diesem Zusammenwirken liegt die Pointe der Stoffwechselfrage.

Nehmen wir einen Augenblick, um uns den fortschreitenden Zerfall an und für sich wenig zum Zerfall neigender Stoffe in einem Gemisch klar zu machen, folgendes zum Vergleich: Terpentinöl, Triäthylphosphin oder Hexylen gehören zu den sogenannten autoxydablen Verbindungen[1]); das sind Verbindungen, die aus der Luft Sauerstoff aufnehmen und sich in Peroxyde verwandeln. Sind nun neben diesen noch andere Verbindungen zugegen, so können dieselben, selbst wenn sie ziemlich schwer zu oxydieren sind, unter Reduktion der relativ unbeständigen Peroxyde sich mit deren Sauerstoff verbinden; auf die Weise wird z. B. Wasser zu Wasserstoffperoxyd oxydiert, Indigo entfärbt, Alkohol in Aldehyd verwandelt. Das Wasserstoffperoxyd zerfällt dann selbst leicht wieder und oxydiert weitere andere „Akzeptoren" für Sauerstoff, Aldehyd ist selbst wieder autoxydabel und geht in ein labiles Peroxyd über, und so schreitet die Oxydation in einem Gemisch von einer schwer verbrennlichen Verbindung auf die andere fort.

Im Organismus gibt es nun neben den Autoxydatoren und analogen veränderlichen Körpern noch Stoffe, die gerade für die fortlaufenden Reaktionen im Protoplasma viel wichtiger sind als jene, Stoffe, welche die tatsächliche Labilität des ganzen lebenden Protoplasten, die wir der hypothetischen einer bestimmten lebenden chemischen Verbindung entgegenstellen, ganz begreiflich machen, welche uns aber über diese Erweiterung unseres Gesichtskreises hinaus auch eine reale Vorstellung von dem selbstregulatorischen Walten des Organismus, von seinem unveränderten Bestehen unter wechselnden äusseren Bedingungen, von dem eigentümlichen dynamischen Gleichgewicht, das den Lebensprozess charakterisiert, verschaffen können. Diese Stoffe sind die Fermente[2]).

Die Fermente als Katalysatoren. Der Begriff des Fermentes ist etwa folgendermassen zu umschreiben: Ein Ferment ist ein Stoff,

[1]) Siehe die Arbeiten von Engler u. Wild, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1669 (1897); **33**, 1090—1900 (1901); ferner: Bach, Compt. rend. **124**, 951 (1897).

[2]) Von ausführlicheren Darstellungen der physikalischen Chemie der Fermentwirkungen sind besonders zu nennen: H. Euler, Allgemeine Chemie der Enzyme 1910; Bayliss, Das Wesen der Enzymwirkung 1910; R. O. Herzog in Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen, 4. Aufl., 1913; G. Woker, Die Katalyse (Bd. 11 u. 12 der Sammlung v. Margosches, die chemische Analyse) 1910. Siehe ferner: Schade, die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Kiel 1907.

welcher die Geschwindigkeit einer Reaktion vergrössert, obgleich er sich an der Reaktion nicht oder doch wenigstens nicht in stärkerem Masse beteiligt, d. h. obgleich er nicht oder doch nicht erheblich in eines der Endprodukte der Reaktion eintritt.

Diese im wesentlichen von Ostwald[1]) gegebene Definition greift auf einen alten, in den dreissiger Jahren des letzten Jahrhunderts von Berzelius geschaffenen Begriff zurück, auf den der Katalysatoren, dessen Bedeutung damals unerkannt blieb, dem überhaupt nur wenig Beachtung geschenkt wurde, weil seine Schaffung nur eine Klassifizierung und nicht die gesuchte Erklärung der Fermentationen bedeutete. Berzelius nannte nämlich Katalysatoren alle jene Körper, die „durch ihre blosse Gegenwart die schlummernden Verwandtschaften der Stoffe zu erwecken vermögen". Damit schuf er einen grossen Komplex von Erscheinungen, die als Vorgänge der anorganischen und der organischen Natur bis dahin gesondert und ohne Beziehung nebeneinander existiert hatten. Denn unter den Begriff der Katalysatoren fallen sowohl die geformten Fermente, die Mikroorganismen, wie die ungeformten Fermente, die Enzyme, als auch die anorganischen Katalysatoren, die Säuren, Laugen, Metalle, Metallsalze. Es ist hauptsächlich Berzelius' Verdienst, dass wir heute die Wirkungen aller dieser Stoffe unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu betrachten gelernt haben; die Inversion des Rohrzuckers durch Säuren oder Platin, Palladium, Iridium, Silber stellen wir auf gleiche Stufe mit der Invertasewirkung[2]); den Zerfall von Wasserstoffperoxyd in allerlei organischen Gewebsauszügen[3]) vergleichen wir mit dem Zerfall in Gegenwart von Platin, Silber, Braunstein; die Bildung von Alkohol und Kohlensäure in einem Gemisch von Acetaldehyd und Ameisensäure in Gegenwart von Rhodium[4]) hat vielleicht Analogien in der etappenweisen Umwandlung des Zuckers durch die Hefe; die Umwandlung des Äthylalkohols in Essigsäure durch das Mycoderma setzen wir seiner Umwandlung durch Platin gleich; auch ist in der neueren Zeit die Brücke zwischen geformten und ungeformten Fermenten endgültig geschlagen, seit das Agens der alkoholischen Gärung, dieses bis dahin exquisiten Zellvorganges, vom lebenden Proto-

[1]) Wilh. Ostwald, Über Katalyse. Vortrag auf d. Vers. d. Ges. d. Naturf. u. Ärzte 1901. Siehe ferner: Bodenstein u. Bredig, Zeitschr. f. Elektrochemie **9**, 735 (1903); J. Stieglitz, Amer. Chem. Journ. **39**, 62 (1908).

[2]) Siehe dazu: Rayman u. Sulč, Zeitschr. f. physik. Chemie **21**, 481 (1896); Sulč, ebenda **33**, 47 (1899); Plzàk u. Hušek, ebenda **47**, 733 (1904).

[3]) Schönbein, Journ. f. prakt. Chemie (1) 89.

[4]) Siehe Schade, loc. cit.

plasten durch Eduard Buchner losgelöst wurde[1]). Und so ist aus der Metallkatalyse, der Enzymwirkung, der Gärungs- und Fäulniserregung der Mikroorganismen eine lange, kontinuierliche Reihe einander koordinierter Prozesse geworden. — Was dann Ostwald an hervorragend Wichtigem und Neuem zu der alten Berzeliusschen Fermentdefinition hinzugefügt hat, basiert auf den seit Berzelius' Zeiten entwickelten Gesetzen der Reaktionskinetik. Damit, dass Ostwald die Katalysatoren als Beschleuniger von Reaktionen einführt, die an und für sich unmerklich oder merklich langsam verlaufen, unterwirft er die bis dahin in einen mystischen Nebel eingehüllten Fermentationen den Gesetzen, die für die Reaktionsgeschwindigkeit gelten, erhebt sie also zu scharf definierten, messbaren und eventuell berechenbaren Vorgängen. Für die Physiologie bedeutet das nicht weniger, als dass zum ersten Male die Wege gewiesen sind, auf denen zu einem wirklichen Verständnis der physiologischen Grundphänomene des Stoffwechsels, seiner dissimilatorischen sowohl wie seiner assimilatorischen Phase, und der regulatorischen Vorgänge zu gelangen ist. In der Tat ist mit Ostwalds Lehre eine neue Ära für die Physiologie der Stoffwechselvorgänge angebrochen. —

I. Die Gleichgewichtserscheinungen bei den Fermentreaktionen. Betrachten wir zur Orientierung zunächst ein recht einfaches Beispiel eines katalytischen Vorganges! In Wasser gelöster Rohrzucker wird ebenso wie durch Invertase auch durch Säure leicht in Dextrose und Lävulose umgewandelt; die Wasserstoffionen der Säure vertreten also das Ferment Invertase. Die Katalyse durch Säure, wie überhaupt jeder chemische Prozess, geht noch rascher vor sich beim Erwärmen. Aber die Inversion erfolgt bekanntlich auch allein durch längeres Erhitzen der rein wässerigen unangesäuerten Lösung, nur viel langsamer, und enorm langsam schliesslich auch in Wasser von gewöhnlicher Temperatur. Der Katalysator H^+ beschleunigt also nur eine Reaktion, die auf die gleiche Weise an und für sich schon vor sich geht. Dabei wird der Katalysator nicht verbraucht; denn zum Schluss der Reaktion findet sich gerade so viel Säure im Reaktionsgemisch, wie zu Beginn. — Ein anderes Beispiel ist die Umwandlung von Knallgas in Wasser. Bei gewöhnlicher Temperatur verläuft die Reaktion unendlich langsam, bei 440° ist ihre Geschwindigkeit schon gut messbar, und sie wird dann noch stark gesteigert durch Zusatz von Metallen, besonders von Platin oder Palladium, die auch bei gewöhnlicher niederer Temperatur bekanntlich schon eine ziemlich

[1]) Siehe E. Buchner, H. Buchner und M. Hahn, Die Zymasegärung. München und Berlin 1903.

rasche Vereinigung der Gase zu Wasser bewirken. Auch hier bleibt der Katalysator unverändert zurück.

Einfluss der Katalysatoren auf das chemische Gleichgewicht. Aus diesen Tatsachen ist sofort eine höchst wichtige Konsequenz zu ziehen: Eine jede chemische Reaktion, welche freiwillig vor sich geht, ist, wie jeder freiwillige Vorgang überhaupt, mit einer Abnahme der freien Energie verbunden, d. h. der Vorgang vermag bei geeigneter Versuchsanordnung arbeitsfähige, frei verwandelbare Energie zur Verfügung zu stellen (siehe Kap. 15), und die Abgabe freier Energie erfolgt so lange, bis ein Gleichgewichtszustand erreicht ist. Dieser Zustand ist dadurch charakterisiert, dass jetzt jede Änderung desselben unfreiwillig ist, d. h. dass das Verlassen des Zustandes unbedingt eine Energiezufuhr erheischt. Wenn wir nun soeben konstatierten, dass ein Stoff als Katalysator fungieren kann, indem er eine freiwillige Reaktion beschleunigt, ohne selbst dabei irgendwie verändert zu werden, dann kann auch unmöglich der Katalysator Energie dazu hergeben, die Gleichgewichtslage des chemischen Systems, die auch ohne ihn erreicht würde, dauernd zu verschieben. Denn wäre es möglich, so liesse sich mit Hilfe des Fermentes ein Perpetuum mobile konstruieren. Man brauchte dann nur ein chemisches System ohne das Ferment in die Ruhelage übergehen zu lassen, dann das Ferment zuzusetzen, welches das Gleichgewicht verschiebt, dann das unveränderte Ferment wieder zu entfernen, worauf freiwillig wieder die Ruhelage erreicht würde, wieder das Ferment wirken zu lassen, und so fort ins Unbegrenzte. Die Erfahrung hat aber gelehrt, dass ein Perpetuum mobile eine Unmöglichkeit ist.

Was der Katalysator ändert, kann danach nichts weiteres sein, als die Geschwindigkeit, mit welcher die Gleichgewichtslage erreicht wird. Der Katalysator fungiert also sozusagen als das „Schmiermittel“ einer Energie umformenden Maschinerie [Bredig][1]), oder — ein Vergleich, welcher mir wegen später zu erörternden Analogien näher liegt — als die Gleitfläche eines geneigten Schienenstranges, auf der die freie Energie gleichsam wie die Last eines Eisenbahnwagens absinkt. Mit dieser Anschauung stimmt durchaus überein, dass, wie auch die Überführung von Rohrzucker in Invertzucker oder die Verwandlung von Wasserstoff und Sauerstoff in Wasser vorgenommen wird, jedesmal der Endzustand bei gewöhnlicher Temperatur durch das praktisch völlige Verschwinden der Ausgangsstoffe charakterisiert ist.

[1]) Bredig, Ergebnisse der Physiologie 1902, I, 136.

Übersetzen wir diese Erkenntnis nun in die Sprache der Reaktionskinetik! Angenommen zwei Substanzen treten miteinander in Reaktion. Ihre aktiven Massen betragen c_1 und c_2, und die Reaktionsgeschwindigkeit sei $v_1 = k_1 c_1 c_2$ (S. 104), wobei k_1 die Geschwindigkeit für die Konzentration $c_1 = c_2 = 1$ bedeutet. Besteht nun die Wirkung eines Katalysators in nichts weiter als darin, dass er die Geschwindigkeit verändert, so wird sich dieser Einfluss in der Formulierung nur durch eine Änderung der Geschwindigkeitskonstante äussern; im übrigen drückt die Gleichnng nach wie vor die Geltung des Guldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetzes aus. Bei der Reaktion mögen nun aber zwei Reaktionsprodukte entstehen, deren Konzentrationen c_3 und c_4 dann fortwährend anwachsen, und die dadurch mehr und mehr die Tendenz gewinnen, sich mit der Geschwindigkeit $v_2 = k_2 c_3 c_4$ in die Ausgangsstoffe zurückzuverwandeln. Es wird dann also in jedem Moment die Reaktion mit einer Totalgeschwindigkeit $v_1 - v_2 = k_1 c_1 c_2 - k_2 c_3 c_4$ verlaufen. Schliesslich werden durch die stetige Abnahme von c_1 und c_2 und die stetige Zunahme von c_3 und c_4 die einander entgegengesetzten Geschwindigkeiten gleich gross; damit ist ein Gleichgewicht erreicht, das durch die Gleichung:

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{c_3 c_4}{c_1 c_2}$$

charakterisiert ist (siehe S. 105). Es fragt sich nun, wie ein Katalysator auf die Geschwindigkeit dieser Reaktion $v_1 - v_2$ einwirkt. Nach dem, was über die Wirkung eines Katalysators bisher ausgemacht wurde, ist anzunehmen, dass jedenfalls der Geschwindigkeitsfaktor k_1 sich vergrössern wird, dass also die Konzentrationen der reagierenden Stoffe rascher zugunsten derjenigen der Reaktionsprodukte sich verkleinern werden, als ohne das Ferment. Wenn das aber das einzige ist, dann muss die Folge sein, dass erstens einmal das Gleichgewicht, in welchem reagierende Stoffe und Reaktionsprodukte sich die Wage halten, eher erreicht wird, dass aber zweitens auch das Gleichgewicht im Vergleich mit dem, das ohne den Katalysator erreicht wird, mehr nach der Seite der Reaktionsprodukte verschoben ist; denn wenn k_1 wächst, und k_2 ungeändert bleibt, dann muss in der Ruhelage des Systems $c_3 c_4$ im Verhältnis zu $c_1 c_2$ jetzt grösser sein als vorher. Die Vergrösserung von k_1 kann aber nicht das einzige sein, was der Katalysator bewirkt, wenn er ein Stoff ist, der, ohne sich merklich an der Reaktion zu beteiligen, durch seine blosse Anwesenheit wirkt, bei der Reaktion also nicht verbraucht wird; denn dann ist er nicht dazu fähig, wie wir ja vorher feststellten, einen Gleichgewichtszustand zu verschieben. Daraus folgt,

dass die Geschwindigkeitskonstante k_2 durch die Anwesenheit des Katalysators in genau demselben Verhältnis vergrössert werden muss, wie k_1; denn nur dann bleibt $\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{c_3 c_4}{c_1 c_2}$.

Aus dieser Erkenntnis werden wir nachher eine für die Physiologie ungemein bedeutsame Konsequenz ziehen. Hier seien zunächst einige Beispiele dafür gegeben, dass es tatsächlich Katalysatoren gibt, die das typische Gleichgewicht, wie es aus dem Verlauf einer deutlich reversiblen Reaktion resultiert, nicht verändern. So reagieren Jod und Wasserstoff bei 300—400° miteinander und bilden Jodwasserstoff; aber die Reaktion schreitet nicht bis zum völligen Verschwinden der Ausgangsstoffe fort, sondern es stellt sich ein von der Temperatur bestimmtes Gleichgewicht ein, das auch erreicht wird, wenn man umgekehrt vom Jodwasserstoff ausgeht, der in Jod und Wasserstoff dissoziiert. Man kann nun die Reaktion durch Platinschwamm beschleunigen, das Gleichgewicht wird dann rascher erreicht, aber es wird keineswegs verrückt; mit und ohne Katalysator werden ungefähr 19% des Jodwasserstoffs bei 350° zersetzt[1]).

Oder noch wichtiger für uns ist ein Beispiel für die Katalyse in einem flüssigen System: nach den Untersuchungen von Koelichen[2]) ist die Kondensation von Aceton zu Diacetonalkohol reversibel (siehe S. 103 und 155), es findet also auch umgekehrt die Verwandlung des Alkohols in Aceton freiwillig statt:

$$2\,CH_3 . CO . CH_3 \rightleftarrows CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 OH.$$

Die Reaktion wird durch Natronlauge, Triäthylamin, Tetraäthylammoniumhydroxyd, Ammoniak, Piperidin, also durch Hydroxylionen beschleunigt. Man mag nun vom Alkohol oder vom Aceton ausgehen, diese in grösseren oder geringeren Konzentrationen nehmen (wenigstens innerhalb gewisser Grenzen kann man variieren), grosse oder kleine Mengen des Katalysators OH^- verwenden, das Verhältnis der Konzentrationen im Gleichgewichtszustand ist, wie die folgende Tabelle zeigt, stets das gleiche[3]):

---

[1]) Hautefeuille, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **64**, 608 (1867) und Lemoine, Ann. Chim. Phys. [5] **12**, 145 (1877); Bodenstein, Zeitschr. f. physik. Chemie **13**, 56 (1894); **22**, 1 (1897).

[2]) Koelichen, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 129 (1900).

[3]) Siehe ferner: Turbaba, Zeitschr. f. physik. Chemie **38**, 505 (1901), Zeitschr. f. Elektrochemie **8**, 70 (1902); Schoorl, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **19**, 398 (1900); **22**, 31 (1903); auch Nernst u. Hohmann, Zeitschr. f. physik. Chemie **11**, 352 (1893).

Katalysator	Katalysatorkonzentration	K
Piperidin	0·109 -normal	0·038
Triäthylamin	0·49 „	0·036
Ammoniak	0·55 „	0·038
Tetraäthylammoniumhydroxyd	0·0076 „	0.037
Natronlauge	0·0725 „	0·036
Natronlauge	0·00725 „	0·035

Nun gibt es aber auch Katalysen, die ganz anders verlaufen; die Reaktion macht nicht bei dem gleichen Umsatz Halt, wie in Abwesenheit des Katalysators, oder der Endzustand ist ein verschiedener je nach der Art des wirkenden Katalysators. Dies trifft bei den für uns wichtigsten, enzymatischen Reaktionen sogar besonders häufig zu; umsomehr haben wir uns zu fragen, wie das mit der gegebenen Definition eines Katalysators in Übereinkunft gebracht werden kann.

Es sind hier zwei Fälle zu unterscheiden: der in Gegenwart des Katalysators erreichte Endzustand, der von dem Endzustand der unkatalysierten Reaktion verschieden ist, ist entweder ein echtes, oder er ist ein „falsches" Gleichgewicht. Was das letztere bedeutet, wird am besten durch ein Beispiel klar gemacht:

„Falsche" Gleichgewichte. Wasserstoffperoxyd wird durch viele fein verteilte Metalle, wie Platin, Palladium, Gold, Eisen, Kupfer u. a. (siehe S. 710) katalytisch vollständig in Wasser und Sauerstoff zerlegt. Auch Silber führt die Zersetzung herbei, aber unter gewissen Umständen macht diese Zersetzung nach einer gewissen Zeit Halt, wahrscheinlich weil das Peroxyd das Silber auflöst [Bredig[1])]. Es tritt also scheinbar ein Gleichgewichtszustand ein, wie bei einer typischen unvollständig verlaufenden, reversiblen Reaktion. Aber das Gleichgewicht ist kein echtes, vielmehr geht die Reaktion auch nach Ausschaltung des Katalysators weiter, nur mit unmessbar kleiner Geschwindigkeit.

Ein ähnlicher Fall ist von W. Fraenkel[2]) studiert worden. In Gegenwart von H-Ionen zerfällt der Diazoessigester vollständig nach der Gleichung:

$$N_2 : CHCOO . C_2H_5 + H_2O + H^+ \rightarrow CH_2OH . COO . C_2H_5 + N_2 + H^+$$

in Glykolsäureester und Stickstoff. Sind nun ausserdem Chlorionen anwesend, so kommt eine Nebenreaktion zustande, durch die die katalysierenden H-Ionen weggefangen werden:

$$N_2 : CHCOO . C_2H_5 + H^+ + Cl^- = CH_2Cl . COO . C_2H_5 + N_2;$$

[1]) Bredig, Anorganische Fermente. Leipzig 1901 S. 57.

[2]) Fraenkel (unter Bredig), Zeitschr. f. Elektrochemie **11**, 525 (1905); Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 202 (1907).

infolgedessen kommt die Reaktion zum Stillstand; es ist scheinbar ein Gleichgewichtszustand erreicht, der sich aber leicht als „falsches Gleichgewicht“ erweisen lässt, da erneuter Zusatz von Säure genügt, um die Reaktion in Richtung der Hauptgleichung weiterzutreiben.

Noch ein dritter Fall mag erwähnt werden, der deshalb von Interesse ist, weil dabei ein Reaktionsprodukt der katalysierten Reaktion selbst durch Ausschaltung des Katalysators den Stillstand herbeiführt. Nach C. H. Neilson[1]) wird Amygdalin durch fein verteiltes Platin ähnlich gespalten, wie durch Emulsin. Aber die Reaktion wird rasch durch die entstehende Blausäure, welche das Platin „vergiftet“ (siehe S. 712), bis zur Unmerklichkeit verlangsamt.

In analoger Weise ist wohl auch die Verschiedenheit des Endzustandes, den eine Reaktion in Gegenwart eines Enzyms erreicht, von dem, den sie in Gegenwart eines anorganischen Katalysators oder auch in Abwesenheit irgendeines Fermentes erreicht, häufig nur vorgetäuscht, und der Endzustand der enzymatischen Reaktion stellt in Wahrheit nur ein „falsches Gleichgewicht“ dar[2]). Z. B. werden Glukoside, wie etwa das eben genannte Amygdalin, in wässeriger Lösung bei höherer Temperatur oder mit Säure total aufgespalten[3]); wenn aber die Spaltung in Gegenwart von Emulsin erfolgt, so macht sie Halt, lange bevor alles Glykosid aufgebraucht ist, wie wenn eine reversible Reaktion vorläge, wie etwa die Reaktion zwischen Essigester und Wasser (S. 104):

$$CH_3COO.C_2H_5 + HOH \rightleftarrows C_2H_5OH + CH_3COOH.$$

Der Grund ist wahrscheinlich auch hier allmähliche Ausschaltung des Fermentes durch die Reaktionsprodukte. Dafür spricht schon, dass man nach Einstellung des scheinbaren Gleichgewichts nur von neuem Enzym zuzufügen braucht, um die begonnene Spaltung weiterzutreiben. Es ist also nur sozusagen das Schmiermittel (S. 667) im Verlauf der Reaktion unbrauchbar geworden, gerade so wie in dem Versuch von Fraenkel, und durch weiteren Zusatz gelingt es, die natürlichen chemischen Widerstände wieder zu überwinden und das System nach dem wirklichen Ruhepunkt weiter hinzuschieben. Besonders spricht aber dafür, dass kein wahres Gleichgewicht vorliegt, sondern ein unechtes, der

[1]) C. H. Neilson, Amer. Journ. of physiol. **15**, 148 (1906). Siehe ferner: Brode, Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 257 (1901); E. Stern (unter Bredig), ebenda **50**, 513 (1905).

[2]) Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 25 (1889); **18**, 416 (1895); Zeitschr. f. physiolog. Chemie **16**, 281 (1895); auch Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 257 (1901).

[3]) Noyes u. Hall, Zeitschr. f. physik. Chemie **18**, 240 (1895).

Umstand, dass es nicht gelingt, von den Spaltprodukten des Amygdalins, Blausäure, Traubenzucker, Benzaldehyd ausgehend zum Amygdalin zu gelangen (Tammann), wie man, wegen der echten Reversibilität der Reaktion, von Äthylalkohol und Essigsäure zum Essigester gelangen, oder wie man in Gegenwart von Platin ebenso gut den Jodwasserstoff in Jod und Wasserstoff spalten, wie ihn aus den Spaltprodukten regenerieren kann.

Verbindungen zwischen Katalysator und Reaktionsprodukt. Die Ausschaltung der Enzyme beruht wahrscheinlich auf der Bildung reversibler oder irreversibler Verbindungen mit den Reaktionsprodukten, so wie es in dem zitierten Versuch von Neilson wohl auch der Fall ist. Diese Erklärung liegt z. B. am nächsten, wenn man die Angabe von Medwedew[1]) berücksichtigt, dass, wenn die Oxydation des Salicylaldehyds zu Salicylsäure durch die Oxydationsfermente der Leber frühzeitig stillsteht, man durch Neutralisation der gebildeten Säure mit Natriumkarbonat die Oxydation wieder anfachen kann[2]). Besonders nahe gelegt wird diese Erklärung auch durch die Versuche von Abderhalden und Gigon[3]) über die Hemmung enzymatischer Dipeptidspaltung durch zugesetzte Aminosäuren. Der Zerfall von Glycyl-*l*-tyrosin in Gegenwart von Hefepressaft wird nämlich durch Zusatz von Glykokoll nicht, durch Zusatz von *l*-Tyrosin sehr stark verzögert; er wird aber auch durch andere Aminosäuren gehemmt, aber nur durch solche, welche in den natürlichen Eiweisskörpern enthalten sind; er wird z. B. durch *d*-Alanin, nicht durch *l*-Alanin, durch *l*-Leucin, nicht durch *d*-Leucin gehemmt. Es erscheint als das Gegebene, anzunehmen, dass das selbst optisch-aktive Enzym befähigt ist, für seine Betätigung mit bestimmten, nämlich den natürlich vorkommenden stereoisomeren Aminosäuren in Reaktion zu treten; dann wird der hemmende Einfluss des Zusatzes als die Folge einer Ablenkung des Enzyms von dem zu spaltenden Dipeptid leicht verständlich[4]).

In vielen Fällen verlaufen aber auch die enzymatischen Reaktionen bis zum echten Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion, d. h. oft bis zum völligen Aufbrauch der Ausgangsstoffe, sei es dass die Spaltprodukte für das Enzym indifferent sind, wie es wenigstens im wesentlichen (siehe dazu S. 722) für die Inversion des Rohrzuckers durch die Invertase zutrifft,

---

[1]) Medwedew, Pflügers Arch. **74**, 193 (1899).

[2]) Siehe auch die entsprechende Selbsthemmung der Milchsäurebildung im Muskelpressaft und deren Aufhebung durch Natriumbikarbonat nach Embden mit Kondo [Biochem. Zeitschr. **45**, 63 (1912)].

[3]) Abderhalden u. Gigon, Zeitschr. f. physiol. Chemie **53**, 251 (1907).

[4]) Siehe auch S. 721 ff.

sei es, dass die Spaltprodukte, die das Enzym ausschalten könnten, in unlösliche Verbindungen übergehen, wie es z. B. für das Fibrin und den Käsestoff zutrifft, sei es, dass sie sonstwie aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden; so geht nach Abderhalden und Gigon die Aufspaltung des Eiweisses im Darm nur deshalb so glatt vor sich, weil die störenden Spaltlinge gleich nach ihrem Freiwerden wegresorbiert werden; so schreiten innerhalb von Zellen manche Zersetzungen wohl nur deshalb weiter und weiter fort, weil die Spaltprodukte zu anderen Reaktionen weiter verwendet, z. B. fortoxydiert werden (siehe Kap. 15).

Verschiebung des Gleichgewichts durch den Katalysator. Es wurde nun bereits gesagt, dass es auch echte Fermentgleichgewichte gibt, welche nach der Relation der an ihnen beteiligten reagierenden Stoffe und Reaktionsprodukte anders beschaffen sind, als das echte Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion; die Echtheit des Gleichgewichts dokumentiert sich darin, dass derselbe Endzustand von beiden Seiten der Reaktionsgleichung her zu erreichen ist. Im ersten Moment erscheint dies als im Widerspruch mit dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik, mit dem Satz von der Unmöglichkeit des Perpetuum mobile (siehe S. 667); denn jede Verschiebung eines echten Gleichgewichts erfordert einen Aufwand an Arbeit, und der Katalysator kann für diese Arbeit nicht als Energiequelle dienen, wofern er selbst bei der Katalyse nicht verändert wird, sondern allein durch seine Gegenwart wirkt. Aber dies letztere Verhalten charakterisiert in Wirklichkeit nur einen Teil der Katalysatoren; definitionsgemäss (S. 665) kann ein Katalysator auch bis zu einem gewissen Grade selbst am Endgleichgewicht mitbeteiligt sein; wir haben ja auch bei der Erörterung der falschen Gleichgewichte schon mit Verbindungen zwischen den Reaktionskomponenten und dem Enzym gerechnet, und falls es sich dabei um reversible Verbindungen zwischen einem Ferment und den Komponenten einer reversiblen Reaktion handelt, wird man auch keinen Grund mehr finden, von einem „falschen“ Gleichgewicht zu sprechen, wenn reagierende Stoffe und Reaktionsprodukte in einem anderen Konzentrationsverhältnis zueinander stehen, als im „echten“ Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion.

Man kann dieses Verhalten leicht formulieren[1]): Die Gleichung $A \rightleftarrows B$ sei der Ausdruck einer reversiblen Reaktion zwischen den Stoffen A und B. Alsdann wird das Gleichgewicht, das sich bei der

[1]) Siehe dazu: Euler, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 52, 146 (1907).

gegenseitigen Umwandlung der Stoffe einstellt, durch die Gleichung zu formulieren sein:

$$K = \frac{[B]}{[A]} \text{ (S. 105)}.$$

Wir wollen nun annehmen, dass in Gegenwart eines Katalysators die Umwandlung von A in B so erfolgt, dass A sich reversibel mit dem Katalysator verbindet, so dass jeweilen

$$k_a = \frac{[\text{Kat}.A]}{[\text{Kat}].[A]}$$

ist, dass aus dem Zerfall dieses Zwischenprodukts Kat.A der Stoff B hervorgeht, und dass die Geschwindigkeit dieser Umwandlung von A in B mit Hilfe des Katalysators jeweilen der Konzentration von Kat.A proportional ist; die Geschwindigkeit ist alsdann:

$$v_1 = k_1.[\text{Kat}.A] = k_1.k_a[\text{Kat}][A],$$

wenn k_1 den Geschwindigkeitskoeffizienten bezeichnet.

In entsprechender Weise kann angenommen werden, dass die katalytische Umwandlung von B in A über die Zwischenverbindung Kat.B geht. Die Geschwindigkeit dieser Umwandlung wäre dann auszudrücken durch:

$$v_2 = k_2.[\text{Kat}.B] = k_2.k_b\,[\text{Kat}]\,[B].$$

Im Gleichgewicht sind die beiden Geschwindigkeiten gleich gross; es ist also:

$$\frac{k_1}{k_2} = K_{\text{Kat}} = \frac{k_b[B]}{k_a[A]}.$$

Das Katalysatorgleichgewicht der Reaktion $A \rightleftarrows B$ unterscheidet sich demnach von dem Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion durch den Faktor $\frac{k_b}{k_a}$. Nur für den Fall, dass $k_b = k_a$, d. h. dass der Katalysator ebenso stark vom Ausgangspunkt A wie vom Reaktionsprodukt B gebunden wird, ist die Lage des Gleichgewichtes in beiden Fällen dieselbe.

Es steht also nicht im Widerspruch mit dem Begriff des Katalysators, wenn eine Gleichgewichtsverschiebung durch den Katalysator eintritt[1]). Für das Vorkommen der hier angenommenen chemischen Verbindungen des Fermentes werden wir später

[1]) Siehe hierzu: Acree und Johnson, Americ. Chem. Journ. 38, 258 (1907).

(S. 685, 698, 700, 721) verschiedene Anhaltspunkte gewinnen. Ausser den chemischen Verbindungen kommen aber auch noch physikalische Bindungen durch Adsorption und durch feste Lösung in Betracht (S. 705 ff. und 727).

Ein Fall von Gleichgewichtsverschiebung durch ein Enzym ist von Dietz [unter Bodenstein[1])] genauer untersucht worden. Es handelte sich um die Bildung und Zersetzung von Amylbutyrat nach der Reaktionsgleichung:

$$C_5H_{11}OH + C_3H_7COOH \rightleftarrows C_3H_7COO.C_5H_{11} + H_2O.$$

Wenn Amylalkohol und Wasser derart im Überschuss vorhanden sind, dass ihre Konzentration für den ganzen Versuchsverlauf konstant gesetzt werden kann, so ist die Geschwindigkeit dieser Umwandlung durch die Gleichung gegeben (siehe S. 147):

$$\frac{-dx}{dt} = k_1(a-x) - k_2x = k_1[\text{Säure}] - k_2[\text{Ester}].$$

Das Gleichgewicht muss also, unabhängig davon, ob es durch Bildung oder durch Zerfall des Esters erreicht wird, definiert sein durch:

$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{[\text{Ester}]}{[\text{Säure}]}.$$

In der Tat wird nun auch stets von beiden Seiten der Reaktionsgleichung her derselbe Endzustand erreicht, ebensowohl wenn Pankreaslipase als Katalysator verwendet wird, wie wenn Salz- oder Pikrinsäure zur Wirkung kommt. Aber die katalysierende Säure verschiebt das Gleichgewicht mehr nach der Seite des Esters, als das Enzym (ca. 85 % gegen 75 % Esterbildung).

Zur Erklärung dieser Gleichgewichtsverschiebung ist zu berücksichtigen, dass die Katalyse mit Säure im homogenen System vor sich geht, die mit Pankreaslipase wegen der Unlöslichkeit im Amylalkohol im heterogenen System. Im einzelnen sind die Gründe für die hier zutage tretende Gleichgewichtsverschiebung noch nicht genügend klargelegt; auf alle Fälle spielen Adsorptions- und Quellungsvorgänge, welche praktisch der Bildung einer chemischen Verbindung zwischen Enzym und Substrat gleichkommen, bei der Reaktion im heterogenen Systeme mit hinein[2]).

[1]) Dietz, Zeitsch. f. physiol. Chemie 52, 279 (1907); Bodenstein u. Dietz, Zeitschr. f. Elektrochemie 12, 605 (1906).

[2]) Siehe hierzu Herzog in Oppenheimer, die Fermente und ihre Wirkungen (3. Aufl.) S. 195 (1910).

Auf andere Fälle von Gleichgewichtsverschiebung durch Enzyme werden wir nachher noch zu sprechen kommen.

Synthesen durch Fermente. Mit der Erörterung der Versuche von Bodenstein und Dietz haben wir nun schon ein weiteres wichtiges Kapitel aus der Physikochemie der Katalysatoren angeschnitten. Es ist nämlich ersichtlich, dass ein Enzym offenbar fähig sein kann, einen Stoff, wie z. B. den Amylester, sowohl zu zerlegen, wie auch denselben Stoff aus seinen Spaltprodukten wieder aufzubauen. Vom Standpunkt der Katalysatorentheorie der Fermentwirkungen ist dies nicht weiter verwunderlich; es folgt ja aus den thermodynamischen Betrachtungen (S. 668), dass ein Katalysator, wenn er mit dem Substrat und den Reaktionsprodukten nicht oder nur unbeträchtlich in Reaktion tritt, eine reversible Reaktion ebenso in der einen Richtung wie in der entgegengesetzten beschleunigen muss. Aber bis vor kurzem war man keineswegs geneigt, den Fermenten diese doppelte Fähigkeit des Umsatzes zuzutrauen. Man war vielmehr der Meinung, dass die Fermente nur „den Atomverband in den Molekülen zu lockern“ vermögen, und stellte die Fermentreaktionen in Gegensatz zu den synthetischen Vorgängen in den Organismen, die durch ihr unlösbares Verbundensein mit dem lebenden Protoplasma selbst charakterisiert sein sollten. Zu dieser Meinung war man teils durch den Gang der physiologischen Forschung, teils durch die irrtümliche Verallgemeinerung eines häufig geltenden thermochemischen Satzes gelangt.

Was das erste Moment betrifft, so ist es eine Tatsache, dass die gewöhnlich zur Beobachtung gelangenden Fermentreaktionen in „Lockerungen des Atomverbandes“ bestehen; es werden kompliziert zusammengesetzte Stoffe — und zu diesen gehören die begreiflicherweise vielfach untersuchten Nahrungsstoffe der Tiere — in einfachere Produkte abgebaut; man denke nur an die mannigfachen Fermenteinwirkungen, denen die Nahrungsstoffe im Verdauungstraktus unterliegen. Die Spaltung geschieht aber vielfach, um eine Verbindung für den Stoffwechsel der Zellen nutzbar zu machen, die ihn nur in einer vereinfachten Form aufzunehmen vermögen; der Spaltung folgt dann eine Regeneration aus den einfachen Bruchstücken in den Zellen oder Organen selbst, wo die Verfolgung des Vorganges unseren experimentellen Hilfsmitteln oft einigermassen entzogen ist. Man gelangt dann nur zu leicht dazu, den ganzen unanalysierten Komplex von Erscheinungen dort im Zellinneren als vital zu bezeichnen und in Gegensatz zu den allein erforschten extrazellulären Vorgängen zu stellen. Aber die neueren Entdeckungen der zahlreichen intrazellulären Fermente legen hier den Gedanken an die prinzipiell

zu fordernde synthetisierende Wirkung der Fermente und deren Bedeutung für die Erklärung der meist dunklen Stoffwechselprozesse nahe. Es ist möglich, dass vielfach in den Zellen dieselbe Reaktion den Weg im inversen Sinne abläuft, den sie extrazellulär, durch ein ähnliches Ferment geleitet, schon durchlaufen hat.

Endotherme Reaktionen und das principe du travail maximum. Das zweite Moment, welches die Meinung aufkommen liess, die Fermente seien ausser stande, Synthesen zu bewirken, ist das folgende: die Synthesen, die Kondensationen sind gewöhnlich Prozesse, die unter Verbrauch von Wärme vor sich gehen, also endotherme Reaktionen; und gleichzeitig vielfach unfreiwillige Prozesse, zu deren Zustandekommen es der Zufuhr freier Energie, sei es in Form von Licht, sei es als Wärme oder Elektrizität, bedarf (siehe Kap. 15). Da die Fermente aber im allgemeinen keine Energiequellen sind — zumal dann nicht, wenn sie, wie so häufig, schon in Spuren wirksam sind, und wenn sie mit keiner der Komponenten der katalytischen Reaktion reagieren —, und da die von ihnen geleiteten Reaktionen freiwillig, d. h. ohne eine Einwirkung von aussen, verlaufen, so können anscheinend bei synthetisierenden, endothermen Prozessen Fermente nicht oder nicht allein beteiligt sein; die lebende Zelle, in der die Reaktionen zustande kommen, muss aktiv eingreifen. Diese Folgerung basiert auf der falschen Voraussetzung, dass alle endothermen Prozesse des Aufwandes äusserer Arbeit bedürfen, dass nur exotherme Prozesse freiwillig ablaufen. Dicse von Berthelot zum Prinzip erhobene Regel, das „principe du travail maximum“, stimmt allerdings in den meisten Fällen; aber schliesslich spricht jede einzelne reversible Reaktion gegen seine Allgemeingültigkeit (Horstmann). Denn wenn das Gleichgewicht im einen Sinne der Reaktionsgleichung unter Wärmeabgabe angestrebt wird, so findet im anderen Sinn die Annäherung unter Wärmeverbrauch statt. Wenn bei 800 bis 1000° sich Wasser aus Wasserstoff und Sauerstoff bildet, so wird Wärme frei; wenn bei derselben Temperatur Wasser in seine Gaskomponenten zerfällt, so wird Wärme gebunden. Es gibt demnach freiwillig verlaufende, endotherme Reaktionen, bei denen also eventuell die Bedingungen für fermentative Beschleunigung erfüllt sind. Aber, wie gesagt, sie sind nicht häufig. Man kann fragen, warum das so ist, warum die meisten Reaktionen exotherme Vorgänge sind, Vorgänge ohne merkliche endotherme Seite, also irreversible exotherme Reaktionen. Die Antwort ist zum Teil in den Beziehungen zwischen dem chemischen Gleichgewicht und der Temperatur enthalten, deren Erörterung für uns aus mehreren Gründen von Interesse ist.

Das Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht. Diese Beziehung hat van'tHoff[1]) durch die Gleichung der sogenannten Reaktionsisochore [Nernst[2])] ausgedrückt:

$$\frac{d \ln k}{dT} = - \frac{U}{RT^2}.$$

Darin bedeutet $\frac{d \ln k}{dT}$ die Änderung der Gleichgewichtskonstanten mit der absoluten Temperatur T, U die Wärme, die beim Ablauf der Reaktion im Sinn der Reaktionsgleichung entwickelt wird, R die Gaskonstante. Durch Integration lässt sich unter der Voraussetzung, dass U sich mit der Temperatur nicht ändert (siehe S. 751), die Gleichung umformen in:

$$\ln k = \frac{U}{RT} + C;$$

darin ist C eine Konstante.

Aus diesen Formeln ist abzulesen, wie eine Temperaturänderung ein chemisches Gleichgewicht verschieben muss. Ist $U = 0$, dann ist auch $\frac{d \ln k}{dT} = 0$, die Gleichgewichtskonstante also unabhängig von der Temperatur. Dieser Fall ist annähernd bei der Reaktion:

$$C_2H_5OH + CH_3COOH \rightleftarrows CH_3 . COO . C_2H_5 + H_2O$$

gegeben; das Gleichgewicht zwischen reagierenden Bestandteilen und Reaktionsprodukten wird tatsächlich durch Temperaturvariierung kaum verschoben. — Ist U positiv, die Reaktion also exotherm, dann muss nach der zweiten Gleichung Temperatursteigerung den Faktor k, d. h. das Verhältnis der entstehenden zu den verschwindenden Stoffen (S. 668), verkleinern, also das System nach der Seite der verschwindenden Stoffe, der reagierenden Ausgangsstoffe, also im Sinne der endothermen Reaktion verschieben. Umgekehrt, wenn U negativ ist, dann bedeutet Temperatursteigerung Vergrösserung von k, also weitere Verschiebung des Gleichgewichtes im Sinne des endothermen Vorganges. Kurz lässt sich das beides ausdrücken durch den Satz: „Steigende Temperatur begünstigt das unter Wärmeabsorption gebildete System" (van'tHoffs Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht).

Zwei Beispiele mögen den Satz erläutern: Die Dissoziation der Gase verläuft unter Wärmeabsorption, Temperaturerhöhung begünstigt den endothermen Vorgang.

---

[1]) Siehe van'tHoff, Vorlesungen, Heft 1, 136.

[2]) Siehe Nernst, Theoret. Chemie, 7. Aufl., 676 ff. (1913).

Also muss die Dissoziation bei Erwärmung zunehmen, was ja auch tatsächlich der Fall ist. Man erinnere sich der Dissoziation von Salmiak, von carbaminsaurem Ammonium u. a. (siehe S. 87). — Unter den Elektrolyten gibt es aber sehr viele mit positiver Dissoziationswärme (siehe S. 117); bei ihnen muss also mit der Erwärmung ihrer Lösung die Dissoziation zurückgehen [1]). Dies äussert sich eventuell sehr eigentümlich in der Leitfähigkeit. Gewöhnlich nimmt diese ja bei Elektrolytlösungen mit der Temperatur zu (siehe S. 92), weil die Erhöhung der Ionenbeweglichkeit den Rückgang der Dissoziation überkompensiert. In einigen Ausnahmefällen, wie z. B. beim Fluorwasserstoff, der Phosphorsäure und der unterphosphorigen Säure, trifft aber das Entgegengesetzte zu, und hier sinkt dann die Leitfähigkeit, wenigstens in bestimmten Temperaturintervallen, mit Steigerung der Temperatur (Arrhenius).

Die Frage, die uns eben beschäftigte, warum die exothermen irreversiblen Reaktionen so überwiegend vorkommen, lässt sich nun mit der van'tHoffschen Formel bis zu einem gewissen Grade beantworten. Unsere gewöhnliche Temperatur, etwa 290° der absoluten Skala, ist verhältnismässig niedrig, und daher sind die Gleichgewichte grösstenteils deutlich nach der exothermen Seite hin verschoben; beim absoluten Nullpunkt müssten sogar alle Reaktionen samt und sonders vollständig und exotherm ablaufen [2]). Umgekehrt, bei sehr hohen Temperaturen, sehen wir, dass die gewöhnlich so seltenen endothermen Vorgänge mehr in den Vordergrund treten, wie die Bildung von Cyan aus Kohlenstoff und Stickstoff, von Acetylen aus Kohlenstoff und Wasserstoff, die Zersetzung von Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff beweisen. Was für Gründe aber schliesslich dafür massgebend sind, dass manche Reaktionen freiwillig bei niederer Temperatur sowohl exotherm als auch endotherm verlaufen, d. h. in entgegengesetzter Richtung, also reversibel sind, das lässt sich nicht sagen.

Nach solchen reversiblen Reaktionen aber unter denjenigen zu suchen, bei denen die Enzyme der Organismen sich betätigen, das ist natürlich für die Erkenntnis der Fermentbedeutung für den ganzen Stoffwechsel, für das Verständnis der synthetischen Vorgänge in den lebenden Wesen von der allergrössten Bedeutung. Man darf darum nicht bloss von den komplizierten Stoffen ausgehen und den Modus ihres Abbaues unter dem Fermenteinfluss untersuchen, sondern man muss umgekehrt die Fermente auch auf das Gemisch der isolierten Spaltungsprodukte einwirken lassen und zusehen, ob nicht eine Regene-

[1]) Dieser Rückgang ist freilich vielfach wenig erheblich. So beträgt z. B. der Dissoziationsgrad bei der Konzentration 0·08-normal für $NaCl$ bei 18° 86%, bei 100° 83%, für HCl bei 18° 93%, bei 100° 90%; für K_2SO_4 ist der Rückgang schon namhafter, für 18° und 100° gelten da die Werte 73% und 65% [Noyes, Journ. de chim. phys. **6**, 505 (1908)].

[2]) van'tHoff, Vorlesungen, Heft 1, 160.

ration des Ausgangsmaterials eintritt. Von vornherein ansehen kann man einer Reaktion die Reversibilität nicht. Die meisten in Frage kommenden organischen Reaktionen verlaufen ja ohne Katalysatoren unendlich langsam, so dass wir nicht in die Lage kommen, das Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion kennen zu lernen. Nach dem Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht wird im allgemeinen möglichste Erhöhung der Temperatur im Reaktionsgemisch von Vorteil sein, da die Regeneration meist ein endothermer Prozess ist. Ja manchmal wird die Temperaturerhöhung direkt den Ausschlag geben; kennt man doch Reaktionen, die durch verhältnismässig geringfügige Variationen im Gebiet der physiologischen Temperaturen einmal endotherm und das andere Mal exotherm ablaufen. Schüttelt man z. B. bei etwa 32° ungelöstes Thalliumchlorür mit einer Lösung von Kaliumrhodanid, so entsteht eine Lösung, in der gleich viel Cl^- und CNS^- enthalten ist; im Bodenkörper befinden sich $TlCl$ und $TlCNS$. Oberhalb 32° verschwindet Cl^- und geht CNS^- in Lösung unter Wärmebindung, unterhalb 32° geht der umgekehrte Prozess unter Wärmeentwicklung vor sich [Knüpffer und Bredig[1])] (siehe auch Kap. 15). In dem letzten Jahrzehnt ist es nun in der Tat geglückt, entsprechend den Forderungen der Theorie der Katalysatoren, eine grosse Zahl von Synthesen unter der Einwirkung von Enzymen im Reagensglas zustande kommen zu lassen.

Fermentative Synthese von Glykosiden. Beginnen wir mit der fermentativen Glukosidsynthese! Zuerst nahm Emmerling[2]) die alten Versuche von Tammann wieder auf und versuchte den Aufbau des Amygdalins aus seinen Spaltprodukten Blausäure, Benzaldehyd und Traubenzucker mit Hilfe des Emulsins (S. 671), aber ebenso vergeblich wie dieser. Dagegen glückte die Regeneration aus den Produkten einer minder tiefen Spaltung. Die Spaltung des Amygdalins verläuft nämlich in drei Etappen:

1. $$C_6H_5 . CH\!\!<\!\!\!\!\diagup^{CN}\!\!\!\!-O . C_6H_{10}O_4 . O . C_6H_{11}O_5 + H_2O = C_6H_5CH\!\!<\!\!\!\!\diagup^{CN}\!\!\!\!-O . C_6H_{11}O_5 + C_6H_{12}O_6$$

2. $$C_6H_5CH\!\!<\!\!\!\!\diagup^{CN}\!\!\!\!-O . C_6H_{11}O_5 + H_2O = C_6H_5CH\!\!<^{CN}_{OH} + C_6H_{12}O_6$$

3. $$C_6H_5CH\!\!<^{CN}_{OH} = C_6H_5COH + HCN.$$

[1]) Knüpffer und Bredig, Zeitschr. f. physik. Chemie **26**, 255 (1898).
[2]) Emmerling, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 3810 (1901).

Zu jeder der drei Reaktionen gehört wahrscheinlich ein eigenes Enzym, und die drei Enzyme zusammen bilden das Emulsin [Rosenthaler[1])]. Emmerling ging nun von der Beobachtung aus, dass Maltase das Amygdalin nur bis zur ersten Stufe, also bis zu Mandelsäurenitrilglukosid und Traubenzucker spaltet, und liess die Maltase auf ein Gemisch dieser beiden wirken; er konnte so in der Tat das Amygdalin regenerieren[2]).

Interessanter ist der Verlauf der fermentativen Synthese von Mandelsäurenitril (Benzaldehydcyanhydrin) aus Benzaldehyd und Blausäure, also die Umkehrung der Etappe 3 des Amygdalinabbaues. Bei dieser reversiblen Reaktion kommt es nämlich zu einer Gleichgewichtsverschiebung im Verhältnis zur unkatalysierten Reaktion, aber zu einer Gleichgewichtsverschiebung besonderer Art. Nach Rosenthaler[3]) macht in einem bestimmten Gemisch von Benzaldehyd und Blausäure bei Abwesenheit eines Enzyms die Bildung des Nitrils Halt, wenn etwa 60% der Blausäure gebunden sind, in Gegenwart von Emulsin schreitet dagegen die Reaktion bis zur Bindung von etwa 80% fort. Aber nicht bloss das! Sondern die enzymatische Synthese verläuft asymmetrisch, d. h. es entsteht überwiegend optischaktives *d*-Benzaldehydcyanhydrin, während bei der Reaktion ohne Katalysator das Gemisch andauernd inaktiv bleibt.

Asymmetrischer Aufbau und Abbau durch Katalysatoren. Es ist nun eine Aufgabe von besonderer Wichtigkeit, den Nachweis zu führen, dass auch diese Fermentreaktion unter die Katalysen zu rubrizieren ist. Diese Aufgabe ist noch nicht völlig gelöst, aber auf Grund einer Reihe von Studien aus den letzten Jahren kann man es doch wenigstens als in hohem Masse wahrscheinlich bezeichnen, dass auch dieser enzymatische Prozess zu den Katalysen gehört. Die Aufgabe ist deshalb so wichtig, weil der Aufbau optisch aktiver Stoffe aus optisch inaktivem Material als eine besonders charakteristische Leistung lebender Wesen gilt, und weil hier zum ersten Male eine asymmetrische Synthese mit Hilfe eines Enzyms gelungen ist.

Der nicht minder charakteristische asymmetrische Abbau von razemischen Gemischen mit Hilfe von Enzymen ist ja schon oft nachgewiesen worden. Es sei hier nur an Emil Fischers bekannte Unter-

---

[1]) Rosenthaler, Biochem. Zeitschr. 28, 408 (1910).

[2]) Über den Aufbau von Salicin aus Saligenin und Traubenzucker mit Emulsin siehe Visser, Verhandl. Kon. Akad. van Wetensch. Amsterdam 1904, 766.

[3]) Rosenthaler, Biochem. Zeitschr. 14, 238 (1908).

suchungen[1]) über die Glykoside erinnert, nach denen z. B. das β-Methyl-*d*-Glukosid vom Emulsin gespalten, das spiegelbildisomere α-Methyl-*d*-glukosid dagegen intakt gelassen wird, Untersuchungen, die zu dem viel zitierten Satz führten, dass Enzym und Glukosid zueinander passen müssen wie Schloss und Schlüssel, wenn sie eine chemische Wirkung aufeinander ausüben sollen[2]). Oder es sei an die Versuche von Emil Fischer und Abderhalden[3]) über die Spaltbarkeit der Polypeptide durch Pankreasferment erinnert, nach denen z. B. *d*-Alanyl-*d*-alanin gespalten, *d*-Alanyl-*l*-alanin und *l*-Alanyl-*d*-alanin nicht gespalten, oder *l*-Leucyl-*l*-leucin gespalten, *l*-Leucyl-*d*-leucin und *d*-Leucyl-*l*-leucin nicht gespalten wird.

Es fragt sich nun also, ob anorganische Katalysatoren etwas ähnliches leisten können, oder ob sich in diesen stereochemischen Spezifitäten die komplizierte Eigenart der lebenden Substanz, von der die Enzyme herstammen, dokumentiert.

Ein erster Fall von asymmetrischem Abbau mit Hilfe einfacher chemisch definierter Katalysatoren ist vor kurzem von Bredig und Fajans[4]) aufgefunden und erklärt worden. Nach Bredig und Balcom[5]) zerfällt Kampfokarbonsäure in verschiedenen Lösungsmitteln mit verschiedener Geschwindigkeit in Kampfer und Kohlensäure nach der Gleichung:

$$C_8H_{14}\begin{cases}CH\,COOH\\|\\CO\end{cases} = C_8H_{14}\begin{cases}CH_2\\|\\CO\end{cases} + CO_2;$$

die Reaktion verläuft nach dem monomolekularen Typus, die Geschwindigkeitskonstanten für verschiedene Lösungsmittel sind die folgenden:

Temperatur 98·0°

Lösungsmittel	$k \cdot 10^5$
Anilin	3250
Alkohol	1040
Benzol	848
Phenetol	736
Äther	302
Wasser	212

[1]) Emil Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 2992 (1894); Zeitschr. f. physiolog. Chemie **26**, 60 (1898).

[2]) Siehe auch Bayliss, Journ. of physiol. **46**, 236 (1913).

[3]) Emil Fischer u. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie **46**, 52 (1905) u. **51**, 264 (1907); auch Emil Fischer u. Bergell, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 2592 (1903) u. **37**, 3103 (1904).

[4]) Bredig u. Fajans, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 752 (1908); Fajans, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 25 (1910).

[5]) Bredig u. Balcom, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 740 (1908).

Da die verschiedenen Lösungsmittel bei der Reaktion nicht verbraucht werden, so kann man sie als Katalysatoren von verschiedener Wirkungskraft auffassen (siehe S. 703). Verwendet man nun ein optisch-aktives Lösungsmittel, so erscheint es möglich, dass der Zerfall der *d*-Kampfokarbonsäure mit einer anderen Geschwindigkeit erfolgt, als der Zerfall der *l*-Kampfokarbonsäure. Das optisch aktive Lösungsmittel entspräche dann einem Enzyme; denn auch die Enzyme sind als optisch aktiv anzusehen, da ohne das die stereochemische Spezifität ihrer Wirkung ganz unbegreiflich wäre. Bredig und Fajans haben nun in der Tat herausgefunden, dass, während in den optisch inaktiven Lösungsmitteln die Spaltung der beiden optischen Antipoden mit der gleichen Geschwindigkeit vor sich geht, in dem natürlichen linksdrehenden Nikotin die *d*-Säure um 12% rascher zersetzt wird, als die *l*-Säure; sie geben dafür folgende Belege:

je 1 g

d-Säure		*l*-Säure	
in 3 ccm Nikotin	$k_d = 0{\cdot}00493$	in 5 ccm Nikotin	$k_l = 0{\cdot}00436$
„ 5 „ „	0·00493	„ 5 „ „	0·00444
„ 10 „ „	0·00479	„ 10 „ „	0·00421
	Mittel: 0·00488		Mittel: 0·00434
Mittlerer Fehler 1%		Mittlerer Fehler 2%	

$$\frac{k_d}{k_l} = 1{\cdot}12.$$

Aber es genügt auch schon, das Nikotin einem inaktiven Lösungsmittel als Katalysator zuzusetzen, um den asymmetrischen Zerfall der Kampfokarbonsäure herbeizuführen. Löst man z. B. 1 g Säure in 20 ccm Nitrobenzol und setzt 1·02 ccm Nikotin hinzu, so steigt die Geschwindigkeitskonstante $k = 0{\cdot}000333$ der nicht mit Nikotin katalysierten Reaktion bei der *d*-Säure auf 0·00302, bei der *l*-Säure nur auf 0·00279. Endlich lässt sich das Nikotin auch durch andere optisch-aktive Basen ersetzen. Löst man z. B. 1 g Säure mit 1·65 g Chinin in 10 ccm Acetophenon bei 75°, so zerfällt die *l*-Säure sogar um 46% rascher als die *d*-Säure; nimmt man statt des Chinins ebensoviel Chinidin, so zerfällt gerade umgekehrt die *d*-Säure um etwa 46% rascher als die *l*-Säure.

Zum asymmetrischen Abbau der Kampfokarbonsäure haben sich bisher nur optisch-aktive Basen als brauchbar erwiesen; es liegt darum die Vermutung nahe, dass der Mechanismus dieser Katalyse der ist, dass der basische Katalysator sich zunächst mit den beiden aktiven Säuren zu Salzen verbindet, und dass dann die beiden Salze mit verschiedener Geschwindigkeit zerfallen, wobei der Katalysator wieder frei

wird. Wir kämen hier also abermals (siehe S. 674) zu der Annahme einer Zwischenverbindung zwischen dem Enzym und dem zu zerlegenden Substrat.

Diese Versuche von Bredig und Fajans repräsentieren ohne Frage eine künstliche Nachbildung der stereochemischen Spezifität der Enzyme. Wenn auch nicht eine so exquisite Spezifität hier vorliegt, wie in den vorher zitierten Fällen, wo das Enzym den einen Antipoden ganz unangegriffen lässt und allein den anderen aufspaltet, so ist, wie wir gleich sehen werden, eine derartig weitgehende Unterscheidung der Antipoden durch die Enzyme auch nur ein Grenzfall. Denn es gibt eine ganze Anzahl von enzymatischen asymmetrischen Spaltungen, die qualitativ und quantitativ mit der Reaktion von Bredig und Fajans vergleichbar sind. So fand z. B. Dakin[1]), dass die Methyl-, Äthyl-, Isoamyl- und Benzylester der *d*-Mandelsäure wie auch der *l*-Mandelsäure durch Lipase gespalten werden; aber die Ester der *d*-Säure zerfallen rascher als die der *l*-Säure, und zwar etwa im selben Mass verschieden, wie die *d*- und *l*-Kampfokarbonsäure durch Chinin und Chinidin verschieden rasch gespalten werden. Abderhalden und Pringsheim[2]) fanden, dass die Pressäfte der Pilze Allescheria gayonii und Rhizopus tonkinensis von den beiden Antipoden des Leucylglycins dasjenige rascher spalten, welches das natürlich vorkommende *l*-Leucin enthält. Nach R. O. Herzog und A. Meier[3]) oxydieren abgetötete Pilze die optischen Isomeren von Weinsäure, Milchsäure und Mandelsäure mit verschiedener Geschwindigkeit, und Entsprechendes gilt nach Abderhalden und Guggenheim[4]) für die Oxydation der beiden Tyrosine durch die Tyrosinase aus Russula delica. Genug, der asymmetrische Abbau durch die verschiedensten Enzyme gestaltet sich genau so, wie der asymmetrische Abbau im Modell von Bredig und Fajans.

Kehren wir nun zu der asymmetrischen enzymatischen Synthese zurück, welche von Rosenthaler beobachtet wurde, und fragen wir uns, ob es auch dafür ein Analogon unter den Katalysen mit chemisch definiertem Katalysator gibt! Bei der Synthese von Rosenthaler handelt es sich, wie gesagt, um die Synthese von rechtsdrehendem Mandel-

---

[1]) H. D. Dakin, Journ. of physiol. **30**, 253 (1903); **32**, 199 (1905). Siehe auch: O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 205 (1906).

[2]) Abderhalden u. Pringsheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **59**, 249 (1909).

[3]) R. O. Herzog u. A. Meier, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **59**, 57 (1909).

[4]) Abderhalden u. Guggenheim, ebenda **54**, 331 (1907); siehe auch Bertrand u. Weisweiller, Liebigs Annalen **351**, 486 (1907).

säurenitril aus den optisch-inaktiven Komponenten Blausäure und Benzaldehyd mit Hilfe von Emulsin. Gerade diese selbe Reaktion haben nun neuerdings Bredig und Fiske[1]) nachgeahmt, indem sie statt des Emulsins als Katalysator optisch-aktive Basen benutzten. Man erhält bei Zusatz des linksdrehenden Chinins zu den in Benzol oder in Chloroform gelösten Blausäure und Benzaldehyd rechtsdrehendes Nitril und bei Zusatz des rechtsdrehenden Chinidin linksdrehendes Nitril neben der razemischen Verbindung. Also auch die enzymatische asymmetrische Synthese ist keine spezifische Leistung der Enzyme.

Suchen wir endlich diese eigenartigen Gleichgewichtsverschiebungen auch noch vom Standpunkt der reaktionskinetischen Auffassung der Katalysen aus uns verständlich zu machen! Eine allgemeine Formulierung der asymmetrischen Synthese versuchte Fajans[2]) auf folgende Weise: Bei der reversiblen Reaktion zwischen den Stoffen a und b treten die optischen Antipoden x_d und x_l auf; bei Abwesenheit eines Katalysators verläuft die Reaktion nach der Gleichung:

$$2\,a + 2\,b \rightleftarrows x_d + x_l$$

bis zu einem Gleichgewicht, das durch die Gleichung:

$$K = \frac{k_{\rightarrow}}{k_{\leftarrow}} = \frac{[x_d]}{[a].[b]} = \frac{[x_l]}{[a].[b]}$$

definiert ist, in der $k_{\rightarrow}$ und $k_{\leftarrow}$ die Geschwindigkeitskonstanten der unkatalysierten Reaktion bedeuten.

In Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators mögen nun für die vier in Betracht kommenden Teilreaktionen folgende Geschwindigkeitskonstanten gelten:

für 1.	$a + b \rightarrow x_d$	Geschwindigkeitskonstante	$k_d^{\rightarrow}$
2.	$a + b \rightarrow x_l$		$k_l^{\rightarrow}$
3.	$x_d \rightarrow a + b$		$k_d^{\leftarrow}$
4.	$x_l \rightarrow a + b$		$k_l^{\leftarrow}$

Die Katalyse komme so zustande, dass der asymmetrische Katalysator As mit a, bzw. mit x_d und x_l eine Zwischenverbindung bildet; die katalysierte Reaktion 1 verläuft also z. B. in den zwei Stufen:

$$a + As = a\,As$$
$$a\,As + b = x_d$$

[1]) Bredig u. Fiske, Biochem. Zeitschr. 46, 7 (1912).
[2]) Fajans, loc. cit. S. 84.

Dabei werde die erste Stufe mit unmessbar grosser Geschwindigkeit durchlaufen.

Das Gleichgewicht für x_d, das sowohl von den Geschwindigkeiten der unkatalysierten wie der katalysierten Reaktion abhängt, muss dann der Gleichung entsprechen:

$$\underset{\rightarrow}{k_d}[a\,As].[b] + k_{\rightarrow}[a].[b] = \underset{\leftarrow}{k_d}[x_d\,As] + k_{\leftarrow}[x_d]; \tag{1}$$

und entsprechend gilt für x_l:

$$\underset{\rightarrow}{k_l}[a\,As].[b] + k_{\rightarrow}[a].[b] = \underset{\leftarrow}{k_l}[x_l\,As] + k_{\leftarrow}[x_l]. \tag{2}$$

Bei der Bildung der Zwischenverbindungen mit As mögen nun noch folgende Gleichgewichte auftreten:

$$k_1 = \frac{[a\,As]}{[a].[As]};\quad k_2 = \frac{[x_d\,As]}{[x_d].[As]};\quad k_3 = \frac{[x_l\,As]}{[x_l].[As]}.$$

Setzen wir die aus diesen Gleichungen sich ergebenden Werte für $[a\,As]$, $[x_d\,As]$ und $[x_t\,As]$ in die Gleichungen (1) und (2) ein, so erhalten wir:

$$(\underset{\rightarrow}{k_d}k_1[As] + k_{\rightarrow}).[a].[b] = (\underset{\leftarrow}{k_d}k_2[As] + k_{\leftarrow})[x_d] \tag{3}$$

und:

$$(\underset{\rightarrow}{k_l}k_1[As] + k_{\rightarrow}).[a].[b] = \underset{\leftarrow}{k_l}k_3[As] + k_{\leftarrow})[x_l]. \tag{4}$$

Also ist:

$$\frac{[x_d]}{[x_l]} = \frac{\underset{\rightarrow}{k_d}k_1[As] + k_{\rightarrow}}{k_lk_1[As] + k_{\rightarrow}} \cdot \frac{\underset{\leftarrow}{k_l}k_3[As] + k_{\leftarrow}}{k_dk_2[As] + k_{\leftarrow}} \tag{5}$$

Wir kommen demnach zu folgendem Ergebnis: $[x_d]$ kann von $[x_l]$ im Gleichgewicht verschieden sein, d. h. die Synthese verläuft asymmetrisch, wenn die Geschwindigkeit der Bildung und der Zersetzung der optischen Antipoden, $\underset{\rightarrow}{k_d}$, $\underset{\leftarrow}{k_d}$, $\underset{\rightarrow}{k_l}$ und $\underset{\leftarrow}{k_l}$ untereinander verschieden sind, was unter der Voraussetzung, dass der asymmetrische Katalysator selbst am Gleichgewicht teilnimmt, den Forderungen der Thermodynamik nicht widerspricht.

Prinzipiell ist also die asymmetrische enzymatische Synthese (wie auch der asymmetrische Abbau) verständlich. Der einzelne Fall kann aber erst als wirklich erklärt gelten, wenn die zum Gleichgewicht führenden einzelnen Geschwindigkeiten gemessen sind[1]).

---

[1]) Siehe hierzu Rosenthaler, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 760 (1910); Fajans, ebenda **75**, 232 (1910).

Auch bei manchen anderen Glukosiden ist die fermentative Synthese gelungen; so wurden von van't Hoff[1]), von Bourquelot und Bridel[2]) und von Bayliss[3]) die Glukoside von ein-, zwei- und dreiwertigen Alkoholen mit Glukose durch Enzymzusatz gebildet. Die folgende Figur nach einem Versuch von Bayliss zeigt, wie vorzüglich eine enzymatische Spaltung und ihr Gegenprozess, die Synthese, dem Idealfall eines katalytischen Vorgangs entsprechen kann.

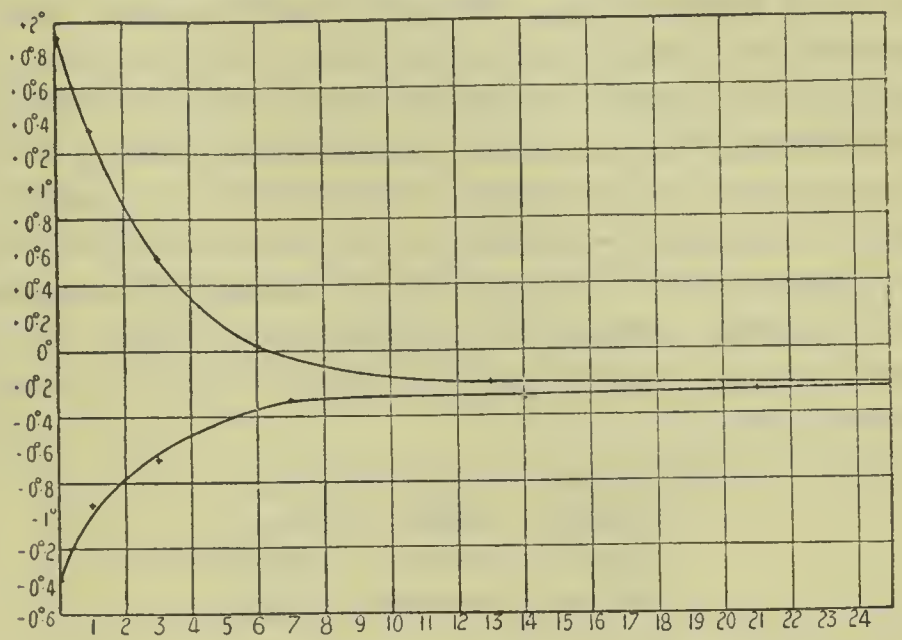


Fig. 68.

Es handelt sich bei dem Versuch um die hydrolytische Spaltung von β-Glyzerin-Glukosid durch Emulsin und um die Regeneration desselben Glukosids aus den Spaltprodukten. Die beiden Ausgangsgemische enthielten genau äquivalente Mengen von Glyzerin, Glukose und Wasser einerseits, von Glukosid und Wasser andererseits; dazu wurden gleiche Mengen Emulsin hinzugesetzt. Der Fortgang der Reaktion wurde polarimetrisch gemessen; auf der Ordinate sind Drehungswinkel, auf der Abszisse Tage abgetragen. Man sieht, dass von beiden Seiten her dasselbe Endgleichgewicht, entsprechend einer Drehung von $-0{\cdot}22^\circ$ erreicht wird.

Fermentative Synthese von Kohlehydraten. Gehen wir nun zu den nicht minder wichtigen und theoretisch nicht minder interessanten fermentativen Kohlehydratsynthesen über! Es ist das grosse

[1]) van't Hoff, Sitzungsber. der Kgl. preuss. Akad. d. Wissenschaft 1910, 963.
[2]) Bourquelot u. Bridel, Journ. de Pharm. et de Chim. Sér. 7. 6, 13 ff. (1912).
[3]) Bayliss, Journ. of physiol. 46, 236 (1913).

Verdienst von A. Croft Hill[1]), zum ersten Male systematisch nach einer enzymatischen Reversion geforscht zu haben. Er liess Hefemaltase, welche Maltose in Traubenzucker zu spalten vermag, auf 40%ige Lösungen von Traubenzucker mehrere Monate lang bei 30° einwirken und stellte fest, dass im Lauf der Zeit die Drehung der Polarisationsebene und das Reduktionsvermögen der Lösungen Änderungen erfahren, welche auf die Bildung von Maltose bezogen werden können. Die genaue Nachprüfung durch Emmerling[2]) hat dann freilich ergeben, dass es sich nicht um Maltose, sondern merkwürdigerweise um Isomaltose handelt; auf jeden Fall war es aber eine Biose, die im Versuch von Croft Hill auf enzymatischem Wege aus einem Monosaccharid erzeugt worden war. E. F. Armstrong[3]) zeigte sodann, dass hier sehr komplizierte und eigenartige Verhältnisse vorliegen, die er nach seinen Erfahrungen in den Satz zusammenfasste, dass ein Enzym diejenige Biose aufbaut, die es nicht zu spalten vermag, und diejenige Biose spaltet, die es nicht aufzubauen vermag. Nach Armstrong liegen nämlich die Dinge folgendermassen:

durch Maltase: Maltose → Glukose
„ Emulsin: Maltose ← Glukose
„ Emulsin: Isomaltose → Glukose
„ Maltase: Isomaltose ← Glukose.

Dies ist natürlich ganz etwas anderes, als was man nach dem gewöhnlichen Schema der Katalyse erwartet. Hervorzuheben ist dabei, dass es sich nicht etwa um vollständig in der Richtung der Pfeile verlaufene Reaktionen handelt, sondern um unvollständige Reaktionen, die Halt machen, bevor das Ausgangsprodukt verbraucht ist. Daraus folgt schon[4]), dass es wahrscheinlich nicht ganz zutrifft, dass beispielsweise Isomaltose gar nicht durch Maltase, und dass Maltose gar nicht durch Emulsin gespalten wird[5]), sondern es handelt sich wohl um graduelle Verschiedenheiten in den Bildungs- und den Zersetzungsgeschwindigkeiten, die bei der Beteiligung von asymmetrischen Katalysatoren hier gerade so gut angenommen werden können, wie auf Grund der Ver-

[1]) A. Croft Hill, Journ. of the Chem. Soc. **73**, 634 (1898).

[2]) Emmerling, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 600 und 2206 (1901).

[3]) E. F. Armstrong, Proceed. of the Roy. Soc. Ser. B **76**, 592 (1905); auch Proceed. chem. Soc. **19**, 209 (1904); Journ. Chem. Soc. **83**, 1305 (1903).

[4]) Siehe hierzu und zum folgenden Fajans, loc. cit. Siehe auch Bayliss, Journal of physiology **46**, 236 (1912).

[5]) Siehe Croft Hill, Journ. Chem. Soc. **83**, 578 (1903) nach Fajans, loc. cit. S. 92.

suche von Bredig mit Fajans und Fiske bei den asymmetrischen enzymatischen Synthesen und Spaltungen, die früher besprochen wurden. In dieser Hinsicht ist von Interesse, dass, wenn ein symmetrischer Katalysator verwendet wird, wie z. B. Salzsäure, durch diesen sowohl Maltose wie Isomaltose gespalten wird, wie auch vor allem bei Ausgang von starken Glukoselösungen Maltose und Isomaltose beide nebeneinander in vergleichbaren Mengen entstehen (Armstrong). Jedenfalls kann man, wenn man willkürlich über die Konstanten der allgemeinen Gleichung (5) von Fajans (S. 686) für die Katalyse durch asymmetrische Fermente verfügt, auch die bei den Kohlehydraten obwaltenden Verhältnisse sich prinzipiell vom Standpunkt der Reaktionskinetik verständlich machen. Aber auch hier können erst genaue Messungen der einzelnen in Frage kommenden Geschwindigkeiten volle Aufklärung bringen. Auch die fermentative Bildung von Polysacchariden ist neuerdings durch Rubner[1]) sichergestellt. Nachdem schon früher durch E. Buchner und Cremer die Bildung von Glykogen in Hefepressaft wahrscheinlich gemacht worden war, hat Rubner gezeigt, dass toluolisierte Hefe bei 0° in Zuckerlösung Glykogen bildet und zugleich eine negative Wärmetönung auftritt, deren Grösse mit der Grösse der zu erwartenden Wärmebindung gut übereinstimmt.

Fermentative Synthese von Estern, speziell von Fetten. Eine weitere Gruppe von im Tier- und Pflanzenreich verbreiteten Stoffen sind die Ester der Fettsäuren, unter denen die Glyzerinester als Fette eine besondere Wichtigkeit haben. Die Synthese durch das Mittel der Enzyme ist auch hier nachgewiesen worden. Die grundlegenden Untersuchungen sind von Kastle und Loevenhart[2]) ausgeführt worden, indem sie zeigten, dass Pankreaslipase die Bildung von Buttersäureäthylester aus Buttersäure und Alkohol beschleunigt; der Ester wird vom Wasser allein bei einer Temperatur von 40° innerhalb der Dauer des katalytischen Versuches nicht merklich gespalten, noch merklich aus seinen Komponenten gebildet.

In ihrem Hauptversuch wurden 1000 ccm eines Pankreasauszuges mit 1900 ccm $^1/_{10}$-norm. Buttersäure und 100 ccm 95%igen Alkohols unter Zusatz von Thymol vermengt und die Mischung 40 Stunden bei 23—27° stehen gelassen, zugleich das gleiche Quantum in einer zweiten Flasche angesetzt, aber erst nachdem der Pankreasauszug vorher gekocht worden war. Nach Ablauf der Versuchszeit wurden aus beiden Flaschen etwa 25 ccm abdestilliert, die fast allen etwa gebildeten Ester enthalten

[1]) Rubner, Archiv f. Physiologie 1913, Supplement.

[2]) Kastle u. Loevenhart; Americ. Chem. Journ. 24, 491 (1900); auch Journ. of biol. chem. 2, 427 (1907); siehe auch Taylor, Univ. of California Publicat. 1, 33 (1904).

mussten. Das erste Destillat roch stark nach dem Buttersäureester, das zweite nach Buttersäure und Alkohol; ein nochmaliges Destillieren des ersten Destillates gab eine Flüssigkeit, die, in Wasser gegossen, eine Trübung durch unlösliche Estertropfen verursachte, welche bei der Verseifung mit Natronlauge buttersaures Natrium und beim Versetzen mit Lipase Buttersäure gaben, während das zweite Destillat des Kontrollversuches sich in Wasser klar löste und durch Lipase nicht weiter verändert wurde.

Eine zweite ganz ähnliche Synthese, nämlich die Synthese des Buttersäureamylesters mit Hilfe der Pankreaslipase durch Bodenstein und Dietz, haben wir früher (S. 675) bereits erwähnt.

Taylor[1]) untersuchte das Gleichgewicht zwischen Essigsäure, Glyzerin, Triacetin und Wasser, das sich in Gegenwart von Lipase und in Gegenwart von Schwefelsäure von beiden Seiten der Reaktionsgleichung her einstellt, und fand, dass beide Katalysatoren zum selben Gleichgewicht führen. Hier liegt also wieder ein Fall vor, wo das Enzym keine Verschiebung des Endzustandes vornimmt. Von noch grösserer physiologischer Bedeutung ist die katalytische Bildung des Monobutyrins aus Buttersäure und Glyzerin, die Hanriot[2]) mit Hilfe von Serumlipase erzielte. Pottevin[3]) endlich stellte fest, dass Ölsäure und Pankreasferment in Glyzerin Monoolein bilden, und dass das Monoolein dann in Ölsäure gelöst bei Zusatz von trockenem Pankreaspulver in Triolein übergeht.

Fermentative Synthese von Eiweisskörpern. Es bleibt von den Hauptnahrungsstoffen nun schliesslich noch die Gruppe der Eiweisskörper zu erörtern. Gerade so wie die komplizierten Kohlehydrate und die Fette, so werden ja auch die Eiweisskörper im Verdauungstrakt durch die Enzyme der Verdauungsdrüsen hydrolysiert, und gerade so, wie jene, werden auch diese im Körper durch Resynthese neugebildet. Da nun erwiesen ist, dass die komplizierteren Kohlehydrate sowie die Fette auf enzymatischem Wege aus den einfachen hydrolytischen Spaltprodukten aufgebaut werden können, so liegt es nahe, anzunehmen, dass auch für den Aufbau der Eiweisskörper Enzyme Verwendung finden. Tatsächlich sind auch einige Beobachtungen zugunsten dieser Annahme angeführt worden, in erster Linie die sog. Plasteinbildung. A. Danilewski konstatierte zuerst das Auftreten von Niederschlägen

---

[1]) Taylor, Journ. of biol. chem. **2**, 87 (1906).

[2]) Hanriot, Compt. rend. de l'Acad. **132**, 212 (1901); auch Loevenhart, Americ. Journ. of physiol. **6**, 331 (1902).

[3]) Pottevin, Compt. rend. de l'Acad. **137**, 1152 (1903); Ann. de l'Institut Pasteur **20**, 901 (1906); auch Taylor, Journ. of biol. chem. **2**, 87 (1906); Hamsik, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **59**, 1 (1909).

in konzentrierten Lösungen von Witte-Pepton, denen Labferment zugesetzt war; diese Niederschläge sind als aus Albumosen und Peptonen regeneriertes Eiweiss, als „Plasteine“ oder als „Koagulosen“ angesprochen worden. Auch andere Fermente, wie z. B. Pepsin und Papayotin, erzeugen die Niederschläge[1]). Die Plasteine haben jedoch einen anderen Kohlenstoff- und Stickstoffgehalt, als die gewöhnlichen Eiweisskörper. Ähnliche Beobachtungen über Niederschlagsbildungen machte Robertson[2]) bei konzentrierten Lösungen der peptischen Verdauungsprodukte von Kasein nach Pepsinzusatz und Taylor[3]) bei den tryptischen Verdauungsprodukten von Protamin nach Trypsinzusatz. Der Niederschlag, den Taylor erhielt, hatte eine mit dem als Ausgangsprodukt verwendeten Protamin fast identische Elementarzusammensetzung, auch seine Eigenschaften entsprachen denen der Protamine; es scheint hier also in der Tat eine enzymatische Protaminsynthese erfolgt zu sein. Bei den Versuchen von Robertson handelt es sich nach Bayliss[4]) dagegen gar nicht um ein Produkt der Wirkung des zugesetzten Enzyms, sondern um eine Kolloidfällung. — Die Versuche über die Reversionen bei den Eiweissubstanzen sind leider viel schwerer vom Standpunkt der Katalyse aus zu betrachten, als die anderen bisher erörterten Enzymsynthesen, weil die Eiweissubstanzen selbst schwer zu definieren sind. Übersichtlicheren Verhältnissen würde man heute nur bei Gleichgewichten der einfacheren Peptide begegnen; allein die einzigen bisherigen Versuche, mit Hilfe von Enzymen Peptide aus Aminosäuren herzustellen, die Versuche von Abderhalden und Rona[5]), haben noch zu keinem positiven Resultat geführt.

Überblicken wir das nun vorliegende Material an Enzymsynthesen, so stellt es trotz aller Lückenhaftigkeit eine unschätzbare Errungenschaft dar, welche einzig und allein der zielbewussten Übertragung der Reaktionskinetik und Thermodynamik chemischer Reaktionen auf die Verhältnisse bei den Organismen zu danken ist, unschätzbar deshalb, weil an das alte Dogma von dem innigen Konnex zwischen den Synthesen im Organismus und dem intakten Lebensprozess wirksam Bresche gelegt ist, weil wir die Mittel, mit denen die Organismen ihre Syn-

[1]) Siehe Sawjaloff, Pflügers Arch. 85, 171 (1901); Lawrow u. Salaskin, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 36, 277 (1902); A. Nürnberg, Hofmeisters Beiträge 4, 543 (1903); Payer, ebenda 4, 554 (1903); Lawrow, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 51, 1 (1907).

[2]) T. B. Robertson, Journ. of biol. chem. 3, 95 (1907; auch 5, 493 (1909).

[3]) Taylor, Journ. of biol. chem. 3, 87 (1907).

[4]) Bayliss, Journ. of physiology 46, 236 (1913).

[5]) Abderhalden u. Rona, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 49, 31 (1906).

thesen vollziehen, nunmehr, wenigstens zum Teil, für weitere Studien in Händen haben, und weil uns jetzt die Synthesen des Organismus weniger rätselhaft erscheinen, als sie bis vor kurzem erscheinen mussten, wo doch „alle künstlichen Synthesen nur zustande gebracht werden durch Anwendung von Kräften und Agentien, die im Lebensprozess niemals eine Rolle spielen können: hoher Druck, hohe Temperatur, starke galvanische Ströme, konzentrierte Mineralsäuren, freies Chlor usw. — alles Faktoren, welche das Leben jeder Zelle augenblicklich vernichten“[1]).

Freilich muss man im Auge behalten, dass keinesfalls alle Synthesen nichts weiter erfordern, als ein passendes Ferment und passende Konzentrationen. Ein Enzym kann, wie wir sahen, im wesentlichen nur Vorgänge beschleunigen, die an und für sich freiwillig, unter Abgabe freier Energie, verlaufen; viele Synthesen sind aber durchaus unfreiwillige Vorgänge, die nur durch reichliche Zufuhr äusserer Energie möglich sind, d. h. in der völligen Aufhebung eines Gleichgewichtes oder in der weiteren Entfernung eines Systems vom Gleichgewicht bestehen. Wasser ist bei niederer Temperatur der Gleichgewichtszustand des Knallgases; es bedarf der Zufuhr äusserer, z. B. elektrischer Energie, um das Ungleichgewicht Wasserstoff plus Sauerstoff herzustellen. Kohlensäure und Wasser ist der Gleichgewichtszustand des Systems Zucker plus Sauerstoff; es bedarf der Zufuhr äusserer Energie, wie der Lichtenergie, um die Zuckersynthese zu bewerkstelligen. Den Pflanzen stehen Mittel für die ergiebige Ausnutzung solcher äusseren Energie in Gestalt ihres Chlorophyllapparates zum Aufbau von Grund auf zur Verfügung; die Tiere müssen sich im allgemeinen mit schwach endothermen Synthesen aus komplizierteren Baustoffen begnügen, die freilich mannigfaltig genug sind, um mit Hilfe von Fermenten, die oft einen ganz erstaunlichen Grad spezifischer Wirkung entfalten, die biologisch notwendige Arteigenheit und selbst Organeigenheit der Zellsubstanzen zu ermöglichen[2]). Wie weit hier, bei den Tieren, unfreiwillige synthetische Prozesse in Frage kommen, ist kaum bestimmt zu sagen; jedenfalls soll aber von energetischen Mitteln, die für solche Prozesse herangezogen werden könnten, später noch (Kap. 15) die Rede sein. —

II. Die Geschwindigkeit der Fermentreaktionen. Die im Anschluss an Ostwald hier vertretene reaktionskinetische Auffassung der Fermentwirkungen verlangt, nicht bloss, wie bis hierher, zu

[1]) Bunge, Physiolog. u. patholog. Chemie, 4. Aufl. 1898, 307.

[2]) Siehe hierzu Abderhalden, Abwehrfermente des tierischen Organismus, 3. Auflage. Berlin 1913.

prüfen, ob die chemischen Gleichgewichte, zu denen die fermentierten Reaktionen gelangen, vom Standpunkt des Massenwirkungsgesetzes aus zu behandeln sind, sondern sie stellt auch die weitere Aufgabe, durch Messung der Geschwindigkeit im ganzen Verlauf der Reaktionen zu kontrollieren, ob die einfachen Gleichungen der chemischen Kinetik die Fermentvorgänge zu umschreiben vermögen. Wir werden finden, dass auch hier wiederum die wesentlich von Ostwald eingeführte Betrachtungsweise von grösster Fruchtbarkeit war und zu tiefen Einblicken in den Gang der katalytischen Reaktionen im allgemeinen, der enzymatischen im speziellen geführt hat.

Wir werden die chemische Kinetik der Katalysen am besten in drei Abteilungen erörtern, nämlich: 1. Katalysen in homogenen Systemen, 2. Katalysen in heterogenen Systemen, 3. Katalysen in kolloiden Systemen; die letzteren sind in mancher Hinsicht ein Mittelding zwischen den ersten zwei.

Katalysen in homogenen Systemen. Prototype dieser Katalysen sind bereits mehrfach erwähnt worden; zu ihnen gehört z. B. die Rohrzucker- und die Esterkatalyse durch H^+ (S. 146 ff.), sowie die Überführung von Diacetonalalkohol in Aceton durch OH^- (S. 155 und 669). Der Verlauf dieser katalysierten Reaktionen lässt sich mit dem Massenwirkungsgesetz ausdrücken, in jedem Moment ist die Geschwindigkeit der Reaktion der aktiven Masse der unter dem Katalysatoreinfluss reagierenden Substanz proportional. Als Beispiel sei hier etwa folgender Versuch von Bredig und Walton[1]) gegeben, in dem H_2O_2 durch den Katalysator J^- gespalten wird. Die Geschwindigkeit ist:

$$-\frac{dx}{dt} = k(a-x),$$

daraus folgt:

$$k = \frac{1}{t}\ln\frac{a}{a-x} = \frac{1}{0{\cdot}4343\,t}\log\frac{a}{a-x} \text{ (S. 147).}$$

t	x	$a-x$	$0{\cdot}4343\,k$
4	7·10	53·35	0·0136
8	13·32	47·13	0·0135
13	20·10	40·35	0·0135
19	26·89	33·56	0·0135
26	33·39	27·06	0·0134
35	39·91	20·54	0·0134
47	46·12	14·33	0·0133

[1]) Bredig u. Walton, Zeitschr. f. Elektrochem. **9**, 114 (1903); auch Zeitschr. f. physik. Chem. **47**, 185 (1904).

Die Konstanz von k beweist, dass der Ansatz richtig war. Die Katalysatorkonzentration betrug in dem zitierten Versuch 0·02317 Mol KJ.

Die Anfangskonzentration spielt, wie natürlich schon aus den angegebenen Gleichungen folgt, für den Typus der Reaktion keine Rolle; sie betrug in dem tabellierten Versuch 60·45; auch bei anderer Anfangskonzentration gelangt man zu derselben Konstante $k = 0{\cdot}0135$. Variiert man ausserdem noch die Katalysatorkonzentration, so stellt sich, ähnlich wie das früher (S. 149) für die H^+-Katalyse des Rohrzuckers gesagt wurde, heraus, dass die Geschwindigkeit der Katalysatorkonzentration proportional ist, wie es für die hier behandelte Reaktion die folgende Tabelle zeigt, in der die angewendeten KJ-Konzentrationen $[KJ]$ und die zugehörigen Geschwindigkeitskonstanten k angegeben sind:

$[KJ]$	k	$\frac{k}{[KJ]}$
0·00698	0·00945	1·35
0·01032	0·01393	1·35
0·02065	0·02766	1·34
0·02317	0·03088	1·33
0·03082	0·04087	1·33
0·03684	0·04761	1·29

Die Gleichung für die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion kann also, wenn wir mit c_k die Konzentration des Katalysators bezeichnen, folgendermassen geschrieben werden:

$$-\frac{dx}{dt} = k_1 c_k (a - x);$$

während der Reaktion ändert sich nun nur $a - x$, die Konzentration des H_2O_2, während c_k konstant bleibt, es ist also $k_1 c_k = k$; die eben geschriebene Gleichung geht also in die frühere über:

$$-\frac{dx}{dt} = k(a - x).$$

Katalyse durch Zwischenreaktion (Übertragungskatalyse). In der Formel ist also implizite enthalten, dass auch der Katalysator sich mit seiner aktiven Masse an der Reaktion beteiligt, und allem früheren entsprechend (siehe S. 672, 684 und 686) liegt daher nichts näher, als dass auch wirklich der Katalysator mitreagiert. Damit ist die älteste Theorie der Katalyse ausgesprochen. Sie besagt, dass ein Katalysator nur scheinbar an dem Reaktionsablauf unbeteiligt bleibt, dass er in Wirklichkeit aber mit dem Substrat reagiert

und ein „Zwischenprodukt" bildet, aus dem er dann durch Zerfall dieses Zwischenproduktes wieder regeneriert wird. Clément und Désormes erklärten in dieser Weise zuerst den Bleikammerprozess, bei welchem der Sauerstoff der Luft durch das Stickstoffoxyd auf die schweflige Säure „übertragen" werden soll, indem sich intermediär höhere Oxydationsstufen des Stickstoffes bilden. In ähnlicher Weise nimmt man eine stufenweise Bildung des Äthyläthers aus Äthylalkohol mit Schwefelsäure über die Zwischenstufe der Äthylschwefelsäure an, indem man dem Prozess die zwei Reaktionen zugrunde legt:

1. $C_2H_5 . OH + H_2SO_4 = C_2H_5 . HSO_4 + HOH$,
2. $C_2H_5HSO_4 + C_2H_5 . OH = C_2H_5 . O . C_2H_5 + H_2SO_4$ [1]).

Nach Ostwald bezeichnet man diese Form der Katalyse als „Übertragungskatalyse".

Es ist nun eines der vielen grossen Verdienste Ostwalds um die Lehre von der Katalyse, nachdrücklich darauf hingewiesen zu haben, dass die Erklärung der Katalyse durch Zwischenreaktion zunächst vollständig in der Luft steht, selbst wenn Körper, wie die Äthylschwefelsäure oder die höheren Stickstoffoxyde, nachgewiesen sind. Denn das Zwischenprodukt kann ebenso gut Nebenprodukt sein. „Durch die Annahme irgendwelcher Zwischenreaktionen wird eine katalytische Beschleunigung durchaus nicht erklärt, wenn nicht bewiesen wird, dass diese Zwischenreaktionen unter den vorhandenen Bedingungen tatsächlich schneller verlaufen, als die direkte Reaktion" [2]). Es ist also unbedingt zu fordern, dass die Geschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion und die Geschwindigkeit der angenommenen Stufen gemessen werden.

Nun ist in der Tat in einigen Fällen dieser Forderung gemäss die Übertragungskatalyse klar bewiesen worden; in vielen anderen ist sie mindestens wahrscheinlich gemacht.

Federlin [3]) untersuchte die Oxydation von phosphoriger Säure mit Kaliumpersulfat in Gegenwart von Jodion als Katalysator. Er zeigte, dass H_3PO_3 und $K_2S_2O_8$ nur äusserst langsam miteinander reagieren, und dass J^- als „Oxydationsüberträger" wirkt, indem $K_2S_2O_8$ das J^- zu J_2 oxydiert und dieses von H_3PO_3 wieder zu J^- reduziert wird. Der Beweis der Katalyse durch Übertragung beruht

[1]) Siehe hierzu: H. Goldschmidt u. Udby, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 728 (1907).

[2]) Ostwald, Über Katalyse, Vortrag auf der Versammlung d. Ges. deutscher Naturf. u. Ärzte 1901.

[3]) Federlin (unter Luther), Zeitschr. f. physik. Chemie **41**, 565 (1902).

auf folgendem: Federlin zeigte erstens, dass in einer ersten Zwischenstufe Jod mit messbarer Geschwindigkeit nach der Gleichung:

$$\frac{dJ}{dt} = k_1 [S_2O_8^{=}] \cdot [J^-]$$

gebildet wird, und dass, in einer zweiten Reaktionsstufe, Jod nach der Gleichung:

$$-\frac{dJ}{dt} = -k_2 [H_3PO_3] \cdot [J_2]$$

verschwindet; zweitens bewies er, dass sich die Geschwindigkeit der ganzen katalysierten Reaktion aus den beiden Partialgeschwindigkeiten zusammensetzt, so dass also die Gesamtgeschwindigkeit durch die Gleichung:

$$\frac{dJ}{dt} = k_1 [S_2O_8^{=}] \cdot [J^-] - k_2 [H_3PO_3] \cdot [J_2]$$

repräsentiert wird.

Um Übertragungskatalyse handelt es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit auch bei der vorher erwähnten Katalyse von H_2O_2 durch J^-. Wir können dafür die Umsetzungsgleichung:

$$2\,H_2O_2 + J^- = 2\,H_2O + O_2 + J^-$$

und die kinetische Gleichung:

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = k [J^-] \cdot [H_2O_2]$$

schreiben.

In saurer Lösung wird nun das Wasserstoffperoxyd unter Freiwerden von Jod zersetzt nach der Gleichung:

$$H_2O_2 + 2\,HJ = 2\,H_2O + J_2,$$

und die Geschwindigkeit ist bei sehr schwach saurer Lösung wiederum:

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = k [J^-] \cdot [H_2O_2].$$[1])

Wenn man nun annimmt, dass der Katalysator J^- durch Zwischenreaktion wirkt, indem er intermediär in Hypojodit übergeht[2]), dann verliefe die Reaktion in neutraler Lösung in den Stufen:

1. $H_2O_2 + J^- = H_2O + OJ^-$,
2. $OJ^- + H_2O_2 = J^- + H_2O + O_2$,

in saurer Lösung aber in den Stufen:

1. $H_2O_2 + J^- = H_2O + OJ^-$,
2. $OJ^- + 2\,H^+ + J^- = H_2O + J_2$.

Wenn man dann weiter annimmt, dass beide Male die Stufe 2 unmessbar schnell verläuft, so ist die katalytische Geschwindigkeit jedesmal allein durch die Geschwindigkeit der Stufe 1 bestimmt, muss also der Gleichung:

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = k [J^-] \cdot [H_2O_2]$$

entsprechen, wie es ja auch der Fall ist, nur dass k im zweiten Fall halb so

---

[1]) Brode, Zeitschr. f. physik. Chemie 49, 208 (1904).

[2]) Siehe dazu Bredig u. Walton, Zeitschr. f. Elektrochemie 9, 114 (1903).

gross sein muss, als im ersten, weil im ersten die H_2O_2-Konzentration in der Gesamtreaktion wegen des doppelten Verbrauches doppelt so rasch abnimmt, als im zweiten. In der Tat differieren nach Brode die Konstanten, wie die Theorie es verlangt, um das Doppelte.

Einen besonders guten Beweis für Übertragungskatalyse gab Abel[1]): Wasserstoffperoxyd wird von Thiosulfat in saurer Lösung zersetzt nach der Gleichung:

$$H_2O_2 + 2S_2O_3^{=} + 2H^+ = 2H_2O + S_4O_6^{=}.$$

Die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist messbar; sie entspricht der Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_1[H_2O_2] \cdot [S_2O_3^{=}].$$

Setzt man J^- hinzu, so fungiert J^- als Katalysator und beschleunigt den Umsatz, indem folgende Stufenreaktion hinzukommt:

1. $H_2O_2 + J^- = H_2O + JO^-$
2. $JO^- + 2S_2O_3^{=} + 2H^+ = S_4O_6^{=} + J^- + H_2O.$

Die Stufe 1 wird, wie wir nun schon mehrfach sahen, mit messbarer Geschwindigkeit durchlaufen und entspricht der Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_2[H_2O_2] \cdot [J^-],$$

die Stufe 2 wird dagegen mit unmessbar grosser Geschwindigkeit passiert.

Danach muss in Gegenwart des Katalysators die Reaktion folgende Geschwindigkeit haben:

$$\frac{dx}{dt} = k_1[H_2O_2] \cdot [S_2O_3^{=}] + k_2[H_2O_2] \cdot [J^-] = k_1\left([S_2O_3^{=}] + \frac{k_2}{k^1}[J^-]\right) \cdot [H_2O_2]$$

$$= k^1\left([S_2O_3^{=}] + \gamma[J^-]\right) \cdot [H_2O_2].$$

Der Katalysator wirkt danach also so, als ob er die $S_2O_3^{=}$-Konzentration vergrösserte.

Bestimmt man die Koeffizienten der Teilgeschwindigkeit k_1 und k_2 in Vorversuchen, so kann man die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion berechnen. Die folgende Tabelle, in der unter $x_{ges.}$ unh $x_{ber.}$ die zu bestimmten Zeiten verschwundenen Thiosulfatmengen angegeben sind, zeigt, wie gut die Theorie sich dem wirklichen Verlauf der Reaktion anpasst:

$H_2O_2 = Na_2S_2O_3 = KJ = CH_3COOH =$ 0·05-norm. $t = 25°$.

Nach Min.	$x_{ges.}$	$x_{ber.}$
2	0·0096	0·00925
5	0·0192	0·0187
8	0·0254	0·0250
12	0·0315	0·0309
15	0·0348	0·0340
19	0·0379	0·0372
26	0·0417	0·0410
32	0·0437	0·0431
38	0·0450	0·0447

[1]) Abel, Zeitschr. f. Elektrochemie 13, 555 (1907).

Eine ähnliche Reaktion ist schon früher von Brode[1]) untersucht worden, nämlich die Beschleunigung der Zersetzung von H_2O_2 durch HJ mit Hilfe von Molybdänsäure, die intermediär zu Permolybdänsäure oxydiert wird. Die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion ist nach Brode:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 \left([H_2O_2] + \frac{k_2}{k_1} [\text{Molybd.}] \right) [J^-].$$

Änderung des Reaktionstypus durch den Katalysator. Die beiden zuletzt genannten Fälle von Katalyse sind deshalb von besonderem Interesse, weil aus ihnen hervorgeht, dass durch den Katalysator der in der Form der Geschwindigkeitsgleichung zum Ausdruck kommende Reaktionstypus verändert werden kann. Ursprünglich kamen wir bei der Erörterung der reaktionskinetischen Auffassung der Katalysatoren zu der Anschauung, dass sich der Einfluss des Katalysators bloss in der Vergrösserung der Geschwindigkeitskonstanten äussert (S. 668). Jetzt zeigt sich aber, dass die ganze Geschwindigkeitsgleichung eine andere Form annehmen kann. Deshalb ist es auch anschaulicher, den Katalysator nicht mit dem Schmiermittel einer Maschine zu vergleichen, sondern mit einem Schienenstrange, dessen Gleitfläche die freie Energie auf einem anderen Wege, als dem gewöhnlichen zum Absinken zu bringen vermag (S. 667). Aber die Tatsache der Katalyse durch Zwischenreaktion in mehreren Reaktionsstufen macht es nicht allein verständlich, dass die Reaktion einen anderen Weg geht, sondern auch, dass sie zu einem anderen Ziel führen kann; denn die zweite Reaktionsstufe ist ja ganz von der Art des Zwischenproduktes abhängig, welches in der ersten Stufe gebildet worden ist. Die folgende Tabelle nach Versuchen von Slator[2]) gibt ein gutes Beispiel sowohl für die Veränderlichkeit des Reaktionstypus als auch für die des Reaktionszieles mit der Art der katalysierenden Substanz. Es handelt sich in dem Beispiel um die Geschwindigkeit des Verbrauches von Chlor bei seiner Reaktion mit Benzol; dabei wird durch das Chlor entweder Wasserstoff substituiert in der Reaktion:

$$C_6H_6 + Cl_2 = C_6H_5Cl + HCl;$$

— das dabei verbrauchte Chlor werde mit Cl_s bezeichnet —, oder das Chlor wird einfach addiert (Cl_a) in der Reaktion:

$$C_6H_6 + 3\,Cl_2 = C_6H_6Cl_6.$$

---

[1]) Brode, Zeitschr. f. physik. Chem. **37**, 257 (1901).

[2]) Slator, Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 513 (1903). Siehe auch: Knoevenagel, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 384 (1903).

Es ergab sich:

Katalysator	$-\frac{d\,Cl}{dt} =$	$\frac{Cl_s}{Cl_a + Cl_s}$
JCl	$k_1 \cdot Cl_2 \cdot C_6H_6 \cdot (JCl)^2$	0·70
$SnCl_4$	$k_2 \cdot Cl_2 \cdot SnCl_4$	1·0
$FeCl_3$	$k_3 \cdot Cl_2 \cdot FeCl_3$	1·0
Licht	$k_4 \cdot (Cl_2)^2 \cdot C_6H_6$	0·0

Man sieht, dass in demselben Reaktionsgemisch bei wechselndem Katalysator in den drei ersten Fällen die Reaktion monomolekular, im vierten bimolekular in bezug auf das Chlor verläuft, dass im Fall 1 70%, im Fall 2 und 3 100% des verbrauchten Chlors zur Bildung von Monochlorbenzol verwendet werden, während im Fall 4 bloss Benzolhexachlorid entsteht. Jeder Katalysator ist also eine Gleitfläche von eigenartigem Verlauf. Und so finden wir hier schon in diesen relativ sehr einfachen Fällen, was uns aus dem Chemismus der Organismen geläufig ist: ein und dasselbe Substrat wird von verschiedenen Fermenten recht verschieden verarbeitet, Eiweiss z. B. vom Pepsin anders gespalten als vom Trypsin. So wird es uns auch noch verständlicher, dass je nach der Kollektion von Fermenten, welche verschiedene Organismen in sich führen, die Produkte ihres dissimilatorischen und ihres assimilatorischen Stoffwechsels auch bei Gleichheit der Ausgangsstoffe differieren können, dass z. B. die Eiweisskörper die Charaktere der Arteigenheit und der Organeigenheit aufweisen, dass beim Menschen die Fellinsäure, beim Rind die Cholsäure, bei der Gans Chenocholsäure, beim Eisbär die Ursocholeïnsäure und beim Schwein die Hyocholsäure von der Leber produziert wird u. a.

Der Temperaturkoeffizient von Katalysen im homogenen System. Häufig wird noch durch ein einfacheres Mittel, als durch das der genauen reaktionskinetischen Analyse einer Fermentreaktion, ein Anhaltspunkt dafür zu gewinnen versucht, ob eine Übertragungskatalyse vorliegt, oder nicht, nämlich durch Untersuchung der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Temperatur. Als Temperaturkoeffizienten einer Reaktion bezeichnet man nach van't Hoff das Verhältnis des Geschwindigkeitskoeffizienten einer Reaktion bei einer bestimmten Temperatur $t + 10$ zu dem Koeffizienten bei der um 10^0 niedrigeren Temperatur t, also den Quotienten $\frac{k_{t+10}}{k_t}$. Dieser Quotient schwankt nach van't Hoff[1]) bei Reaktionen im homogenen Sy-

[1]) Van't Hoff, Vorlesungen I, 224 ff.

stem gewöhnlich zwischen 2 und 3.5. Es kommen freilich auch erheblich kleinere und vor allem auch erheblich grössere Quotienten vor[1]). Bei den Katalysen durch Zwischenreaktion, also bei Reaktionen, die eine Summe von mehreren chemischen Reaktionen darstellen, darf man als wahrscheinlich voraussetzen, dass der Temperaturkoeffizient auch zwischen 2 und 3·5 liegt. Dem entspricht z. B. die Katalyse von H_2O_2 durch J^- nach Bredig und Walton mit dem Koeffizienten 2 und die Rohrzuckerinversion durch Säure mit dem Koeffizienten 3·6[2]). Wir werden später (S. 708, 709 und 716) sehen, dass es Fermentreaktionen gibt, bei denen Zweifel an ihrer Homogenität oder an ihrem chemischen Charakter aufkommen können; dort werden wir uns, um ein Urteil zu gewinnen, die Bestimmung der Temperaturkoeffizienten zunutze machen.

Spezifität der Wirkung als Kennzeichen der Übertragungskatalyse. Auch die ausgesprochene Spezifität in der Wirkung vieler Katalysatoren spricht dafür, dass ein häufiger Modus der Katalyse die „Übertragung" ist. Namentlich die vielen stereochemischen Spezifitäten, die von den enzymatischen Spaltungen her bekannt sind, liefern der Anschauung eines gegenseitigen chemischen Aufeinanderpassens von Ferment und Substrat Material, und wofern gerade hinter dieser stereochemischen Spezifität der Enzyme bis vor kurzem von manchen mehr und Rätselhafteres gesucht wurde, als eine einfache chemische Beziehung, so haben die erfolgreichen Versuche von Bredig, Fajans und Fiske, diese asymmetrischen Abbau- und Aufbaureaktionen mit Hilfe bekannter optisch aktiver Basen zu imitieren, den Beweis geliefert, dass auch die enzymatischen Reaktionen auf den bekanntesten und wohl auch verbreitetsten Modus der Katalysen zurückzuführen sind. — Aber auch die gewöhnlichen symmetrischen Katalysatoren der organischen und der anorganischen Chemie wirken durchaus nicht so generell, wie man oft angenommen hat; Bredig[3]) hat mehrfach darauf hingewiesen. H-Ionen katalysieren freilich ausserordentlich zahlreiche Reaktionen, entfalten also das Gegenteil von spezifischer Wirkung. Aber Kaliumbichromat beschleunigt z. B. nur die Oxydation von HJ durch $HBrO_3$, während es bei der Oxydation von HJ mit HJO_3 oder mit $K_2S_2O_8$

[1]) Siehe dazu: Trautz u. Volkmann, Zeitschr. f. physik. Chemie **64**, 53 (1908); von Halban, Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Habilitationsschrift Würzburg 1909; Zeitschr. f. physik. Chemie **67**, 169 (1909). Siehe auch Kap. 15.

[2]) Spohr, Zeitschr. f. physik. Chem. **2**, 195 (1899).

[3]) Bredig, Ergebnisse der Physiologie 1902 I, 208; Biochem. Zeitschr. **6**, 283 (1907).

unwirksam ist; Eisen- und Kupfersalze wirken bei der Oxydation von KJ mit $K_2S_2O_8$ katalytisch, bei der Oxydation von SO_2 mit $K_2S_2O_8$ nicht. In diesen und ähnlichen Fällen ist wohl die spezifische Affinität zwischen dem Katalysator und dem Substrat, das ihm geboten wird, das Entscheidende.

Ganz besonders sind diese Untersuchungen über die Spezifität der Wirkungen bei den anorganischen Katalysatoren auf der einen, den Enzymen auf der anderen Seite dazu angetan, die bis in die allerjüngste Zeit vertretene Anschauung einer grundsätzlichen Verschiedenheit zwischen diesen zwei Gruppen von Fermenten zu beseitigen. Gerade weil auf die Spezifität der Enzymwirkungen als auf ein besonderes Merkmal der Enzyme hingewiesen wurde, hat der Nachweis dieser selben Spezifität bei den Katalysatoren die Bedeutung, dass von nun ab endgültig die Enzymreaktionen unter den Oberbegriff der Katalysen zu subsummieren sind. Die Betätigung der Enzyme bedarf darum nunmehr auch keiner weiteren „Erklärung", als die Betätigung irgendeines anderen Katalysators. Freilich kann man weiter fragen: aus welchem Grunde reagiert die Invertase gerade mit dem Rohrzucker und nicht mit dem Milchzucker? Warum hydrolysiert das Pankreasferment gerade das *d*-Alanyl-*d*-alanin und nicht das *d*-Alanyl-*l*-alanin? Man kann auch versuchen, der Lösung dieser Frage experimentell nachzugehen, so wie es J. Rosenthal[1]) in letzter Zeit versucht hat. Dieser liess sich von den Gedanken, die Liebig und besonders Nägeli über die Betätigung der Fermente entwickelt haben, leiten, nämlich dass den Fermenten lebhafte intramolekulare Schwingungen eigen sind, dass ihre Schwingungen sich unter der Bedingung der Resonanz auf bestimmte andere Moleküle übertragen können, und dass diese Moleküle dann durch ihr lebhaftes Mitschwingen zerfallen, und J. Rosenthal versuchte, diese hypothetischen Fermentschwingungen durch ein schwankendes Magnetfeld nachzuahmen, in das dann Lösungen verschiedener Substanzen hineingebracht wurden. Er konnte in der Tat die merkwürdige und sehr interessante Beobachtung machen, dass bei bestimmten Schwingungsfrequenzen und nur bei diesen (bzw. deren Obertönen) bestimmte Stoffe zerfallen, so Stärke bei Frequenzen von 440—480, Eiweiss bei 320—360. Nach dem, was wir über die Betätigungsweise der Enzyme im besonderen, der Katalysatoren im allgemeinen eben erfahren haben, liegt aber kein Grund zu der Annahme vor, in diesen Versuchen nun

[1]) J. Rosenthal, Sitzungsber. d. preuss. Akad. d. Wissensch. 1908, 20; Biolog. Zentralbl. **31**, 185 u. 214 (1911). Siehe dagegen: Heimrod, Zeitschr. f. Elektrochemie **19**, 812 (1913).

speziell ein Fermentmodell zu erblicken; den Versuchen käme vielmehr die universellere Bedeutung zu, einen gewissen Einblick in die bei irgendwelchen Reaktionen obwaltenden energetischen Beziehungen zu gewähren. —

Katalysen in heterogenen Systemen. Unter einer Reaktion im heterogenen System hat man sich eine Reaktion zu denken, in welcher eine Komponente in einer Phase (Gasraum, Flüssigkeit, feste Substanz) nur dadurch sich verändert, dass eine zweite Phase von bestimmter Zusammensetzung dem Systeme angehört. Speziell unter einer Katalyse im heterogenen System hat man eine solche zu verstehen, bei der eine Reaktion, die an und für sich im homogenen System langsam verläuft, durch die Anwesenheit einer zweiten Phase beschleunigt wird. Es soll zunächst hier von den Gesetzen der Reaktionen im heterogenen System im allgemeinen die Rede sein.

Wir wollen annehmen, in der Phase I befinde sich ein Stoff *a*, in der Phase II ein Stoff *b*, *a* verteile sich zum Teil auch auf II und reagiere dort mit *b*. Für die Geschwindigkeit der Umsetzung von *a* kommen alsdann folgende Momente in Betracht[1]): 1. die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen *a* und *b* in der Phase II, 2. da entsprechend dem Verbrauch von *a* in II *a* von I aus nachgeliefert wird, die Geschwindigkeit des Übertrittes von *a* aus I nach II, 3. die Geschwindigkeit der Diffusion von *a* aus I an die Grenze von I und II, an welcher fortwährend die Konzentration von *a* vermindert wird. Von diesen drei Momenten kommt die Geschwindigkeit 2 nicht in Betracht, weil nach Nernst anzunehmen ist, dass der Übertritt von *a* aus der Phase I in die Phase II, d. h. die Herstellung des Verteilungsgleichgewichtes, mit unendlich grosser Geschwindigkeit erfolgt. Für die gesamte Reaktionsgeschwindigkeit kommen also nur die Geschwindigkeiten 1 und 3 in Frage.

Dann kann man zwei einfache Grenzfälle unterscheiden: entweder ist die Reaktionsgeschwindigkeit sehr gering im Vergleich zur Diffusionsgeschwindigkeit, so dass diese für den zeitlichen Ablauf der ganzen Reaktion zu vernachlässigen ist, oder es verläuft umgekehrt die Reaktion sehr rasch, und merkliche Zeit braucht bloss die Diffusion. In diesen beiden Spezialfällen führt die reaktionskinetische Betrachtung des Vorganges zu einfachen Formulierungen.

Fall 1: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion. Fall 1: H. Goldschmidt[2]) löste Äthyl-

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 52 (1904).

[2]) H. Goldschmidt, Zeitschr. f. physik. Chemie **31**, 235 (1899).

acetat in Benzol und schüttelte die Lösung mit verdünnter Salzsäure als zweiter Phase; dabei wurde der Ester durch die Säure katalytisch gespalten. In diesem Fall ist die Diffusionsgeschwindigkeit zu vernachlässigen, merkliche Zeit braucht allein die chemische Reaktion.

Sei a die verwendete Molenzahl an Ester, α der in jedem Moment in der Säurephase enthaltene Anteil desselben, x die Mole gespaltenen Esters, v_1 das Volumen verdünnter Säure, v_2 das Volumen Benzol, so ist der Verteilungsquotient (S. 400) für den Ester zwischen Benzol und Säurelösung:

$$C = \frac{\alpha v_2}{(a - \alpha - x)v_1}, \text{ also: } \alpha = \frac{v_1 C}{v_2 + v_1 C} \cdot (a - x).$$

Dann muss die Geschwindigkeit der Esterspaltung:

$$\frac{dx}{dt} = k\alpha = k \frac{v_1 C}{v_2 + v_1 C} \cdot (a - x)$$

sein, und wählt man die Phasenvolumina so, dass $v_1 = v_2$ wird, so geht die Gleichung über in:

$$\frac{dx}{dt} = k \frac{C}{1 + C} \cdot (a - x),$$

oder integriert:

$$k_1 = \frac{1}{t} \frac{1 + C}{C} \cdot \log \frac{a}{a - x}.$$

Goldschmidt fand, dass diese Gleichung bei Berücksichtigung gewisser Nebenumstände gute Konstanten gab.

Der Katalysator als günstigeres Reaktionsmedium. Diese Reaktion lässt sich nun leicht als ein Fall von Katalyse im heterogenen System betrachten: das Äthylacetat, im Benzol gelöst, verändert sich nämlich in der Zeit nicht merklich; setzt man aber als Ferment etwas wässerige Säurelösung hinzu, so erfolgt nun die katalytische Zersetzung. Bredig[1]), der diese Betrachtungsweise zuerst anwendete, konstruierte noch folgenden künstlichen fermentativen Prozess: eine Lösung von Methylacetat in Benzol wird bei 25° mit Triäthylamin versetzt, die Base verseift unter diesen Umständen den Ester nicht; stellt man aber durch Schütteln der Mischung mit 2·5 % Wasser eine Emulsion her, so lösen sich Ester und Base in dem Wasser als besserem Lösungsmittel reichlich, und die im Wasser stärker dissoziierende Base verseift den Ester mit grosser Geschwindigkeit. Die Wassertröpfchen fungieren also als Ferment, das die Reaktionsgeschwindigkeit vergrössert, ohne sich selbst merklich an der Reaktion zu beteiligen.

Wir gewinnen auf diese Weise eine Auffassung von den Fähigkeiten der Katalysatoren, die sich durchaus von der bisher erörterten

[1]) Bredig, Anorganische Fermente, Leipzig 1901, 92.

Auffassung unterscheidet. Das Ferment verbindet sich hier nicht mit dem Substrat zu dem Zwischenprodukt in einer Zwischenreaktion, sondern seine katalytischen Fähigkeiten beruhen darauf, dass es ein günstigeres Reaktionsmedium darstellt. Und diese Fähigkeit gilt nicht etwa bloss für das Wasser, sondern jedes Lösungsmittel erteilt einer bestimmten Reaktion eine bestimmte Geschwindigkeit, kann also im Vergleich zu einem anderen Lösungsmittel Katalysator — oder auch das Gegenteil, sagen wir Antikatalysator —, sein. Menschutkin[1]) hat z. B. für die Reaktion zwischen Triäthylamin und Äthyljodid:

$$(C_2H_5)_3N + C_2H_5J = (C_2H_5)_4NJ$$

nachgewiesen, dass sie in allen in der folgenden Tabelle aufgezählten Lösungsmitteln nach dem gleichen bimolekularen Schema verläuft, dass aber die Geschwindigkeit, ausgedrückt durch die für 100° geltende Geschwindigkeitskonstante k, folgendermassen variiert:

Lösungsmittel	k	Relative Geschwindigkeit
Hexan	0·000180	1
Äthyläther	0·000757	4·2
Xylol	0·00287	16·0
Benzol	0·00584	32·4
Äthylalkohol	0·0366	203·3
Methylalkohol	0·0516	286·7
Aceton	0·0608	337·7
Acetophenon	0·1294	718·9
Benzylalkohol	0·133	742·2

v. Halban[2]) untersuchte den Zerfall der Xanthogensäure in verschiedenen Lösungsmitteln und fand, dass z. B. die Geschwindigkeit in Schwefelkohlenstoff einerseits, in Alkohol andererseits sogar um etwa das Millionenfache differiert.

Man kann danach also verschiedene Paare von Lösungsmitteln auswählen, von denen das eine das Medium für das zu katalysierende Substrat, das andere den Katalysator repräsentiert. In der von v. Halban untersuchten Reaktion bewirkte z. B. ein Zusatz von nur ungefähr 0·09 % Alkohol zum Lösungsmittel Benzol eine Steigerung der Geschwindigkeit um das Neunfache.

Das Lösungsmittel Wasser ist vielfach ein besonders wirksamer Katalysator, wohl weil es durch seine grosse „dissoziierende Kraft“

[1]) Menschutkin, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 611 (1887).
[2]) v. Halban, Zeitschr. f. physikal. Chemie **82**, 325 (1913).

die Bildung der äusserst reaktionsfähigen Ionen begünstigt. Bekanntlich reagieren ja viele Substanzen, welche gewöhnlich heftig aufeinander einwirken, nicht, wenn sie vollkommen wasserfrei gemacht sind. Trockenes metallisches Natrium reagiert nicht mit wasserfreier Schwefelsäure, Phosphor und Schwefel werden von trockenem Sauerstoff nicht oxydiert, Salzsäuregas und Ammoniakgas wirken ohne Feuchtigkeitsspuren nicht aufeinander, und umgekehrt verdampft Salmiak in vollkommen trockenem Raume unzersetzt[1]). Erst die Ionenbildung durch das Wasser erzeugt die Reaktionsfähigkeit.

Als Lösungsmittel und zu gleicher Zeit als katalysierende zweite Phase können auch feste Stoffe fungieren. Wir haben schon früher (S. 224) gesehen, dass es durch die Untersuchungen von Mond, Ramsay und Shields[2]) wahrscheinlich geworden ist, dass Wasserstoff durch Palladium nicht bloss adsorbiert, sondern gelöst wird. Sie zeigten, dass gleiche Mengen Palladiumblech, Palladiumschwamm und Palladiummohr, also Formen mit höchst verschiedener Oberflächenentwicklung, gleiche Mengen Wasserstoff aufnehmen. Dazu wies Hoitsema[3]) nach, dass die aufgenommenen Wasserstoffmengen proportional der Wurzel aus den Gasdrucken steigen, und das liess die Deutung zu (S. 225), dass im Palladium nicht Wasserstoffmoleküle, sondern Wasserstoffatome gelöst werden. Macht man nun mit Bodländer[4]) die Annahme, dass die Wasserstoffatome viel reaktionsfähiger sind, als die Moleküle, so kommt man z. B. für die Katalyse der Knallgasreaktion, welche Palladium und andere Edelmetalle bewirken, zu der Auffassung, dass der Katalysator als Lösungsmittel von besonderer dissoziierender Kraft und darum als Aktivator wirkt; die *H*-Atome können innerhalb der zweiten Phase mit dem dort gelösten, wohl auch chemisch gebundenen und oberflächlich adsorbierten Sauerstoff[5]) besser reagieren, als die H_2-Moleküle innerhalb der Gasphase.

Adsorptionskatalyse. Ein anderes Beispiel von heterogener Katalyse, bei dem ebenfalls nicht die Diffusionsgeschwindigkeit, sondern die Geschwindigkeit der durch die zweite Phase vermittelten chemischen

[1]) van't Hoff, Vorlesungen I, 212. Weitere Literatur siehe Kühl, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 385 (1903). Siehe auch v. Halban, Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Habilitationsschrift. Würzburg 1909.

[2]) Mond, Ramsay und Shields, Proceed. of the Roy. Soc. **62**, 290 (1898). Zeitschr. f. physik. Chemie **19**, 25 (1896).

[3]) Hoitsema, Zeitschr. f. physik. Chemie **17**, 1 (1895).

[4]) Bodländer, Über langsame Verbrennung (Samml. chem. u. chem.-techn. Vortr.) 1899, 427—432.

[5]) Siehe Westhaver, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 65 (1905).

Reaktion das Entscheidende ist, ist die Zersetzung von Antimonwasserstoff in Gegenwart von Antimon nach Bodenstein und Stock[1]). Hier funktioniert der in zweiter Phase vorhandene Katalysator aber nicht als Lösungsmittel, sondern wahrscheinlich als Adsorbens; das fein verteilte Antimon kondensiert an seiner Oberfläche den Antimonwasserstoff, und durch diese Konzentrationssteigerung in der Adsorptionshaut wird die an und für sich im freien Gasraum nur langsam verlaufende Reaktion beschleunigt. Dafür, dass es sich um eine Adsorptionskatalyse handelt, wird hauptsächlich die Form der Geschwindigkeitsgleichung angeführt; die Geschwindigkeit der Zersetzung in Gegenwart von *Sb* ist nämlich:

$$v = kc^{\frac{1}{n}},$$

wo $\frac{1}{n}$ ungefähr gleich 0·6 ist. Bezeichnet man die adsorbierte Menge mit x, so besteht zwischen x und der in der Konzentration c vorhandenen nicht adsorbierten Gasmenge nach S. 206 die Beziehung der Adsorptionsisotherme:

$$x = ac^{\frac{1}{n}},$$

wo $\frac{1}{n}$ ein echter Bruch ist. Ist dann die Reaktionsgeschwindigkeit der jeweiligen adsorbierten Menge proportional, so ergibt sich:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 x = k_1 a c^{\frac{1}{n}},$$

was mit dem experimentellen Befund übereinstimmt. Der Temperaturkoeffizient der Reaktion ist ungefähr gleich 2; auch das spricht dafür, dass die Geschwindigkeit des Vorganges die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion ist (S. 699).

Zu dem Typus der Adsorptionskatalysen gehört, ihrer Reaktionskinetik nach, wahrscheinlich die schon früher (S. 675) erwähnte heterogene Esterkatalyse mit Pankreaslipase nach Bodenstein und Dietz.

Fall II: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist eine Diffusionsgeschwindigkeit. Ich komme nun zu dem theoretisch interessanteren Fall einer Reaktion im heterogenen System, bei welcher die Geschwindigkeit der chemischen Reaktion zu vernachlässigen ist, und nur die

---

[1]) Bodenstein und Stock, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 570 (1907); ferner Stock u. Guttmann, ebenda **37**, 909 (1904); Stock, Gomolka u. Heynemann, ebenda **40**, 532 (1907).

Diffusionsgeschwindigkeit ins Gewicht fällt. Wir wollen zunächst die von Brunner[1]) untersuchte Auflösung von festem $Mg(OH)_2$ durch Benzoesäure betrachten, für welche Nernst[2]) die Theorie gegeben hat. Dass in diesem Fall die chemische Reaktionsgeschwindigkeit ausser Betracht bleiben kann, ist von vornherein klar, da es sich um eine Ionenreaktion handelt, welche ja mit praktisch unendlicher Geschwindigkeit verläuft.

Es sei in der Figur 69 (nach Brunner) die schraffierte Fläche die feste Phase des $Mg(OH)_2$, die Abszisse repräsentiere die Entfernungen von Punkten der flüssigen Phase Benzoesäurelösung von der festen Oberfläche, die Ordinate die Säurekonzentrationen, so lehrt die Figur, dass bei genügender Durchrührung der Lösung im ungefähren Abstand d von der Oberfläche die Säurekonzentration konstant, d. h. in der ganzen flüssigen Phase gleich gross ist; innerhalb einer die feste Phase bedeckenden Schicht von der Dicke d sinkt aber die Konzentration ab, bis sie in der Oberfläche, wo die Säure praktisch total von dem $Mg(OH)_2$ neutralisiert wird, den Wert Null erreicht. Alsdann muss in jedem Moment die Geschwindigkeit des Aufbrauchs der freien Benzoesäure:

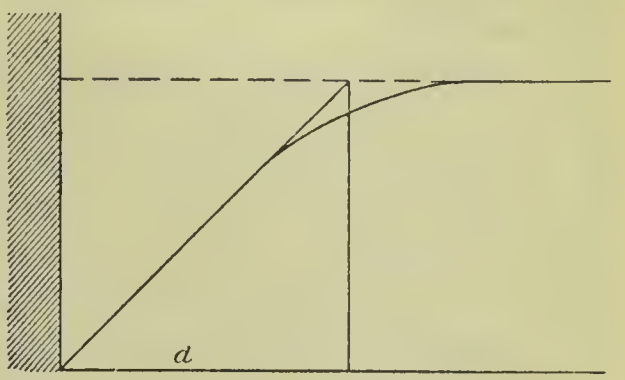


Fig. 69.

$$-\frac{dx}{dt} = \frac{DF}{d} \cdot (a - x)$$

sein, wenn D den Diffusionskoeffizienten, F die Grenzfläche zwischen fester und flüssiger Phase, d die für die Diffusion in Betracht kommende Strecke durch die der Grenzfläche adhärierende Diffusionsschicht hindurch, und a die Anfangskonzentration darstellt. Die experimentelle Prüfung der Gleichung ist möglich, wenn man für eine unveränderliche Fläche F und für eine Diffusionsschicht d von konstanter Dicke sorgt. Ersteres erzielte Brunner durch Aufstreichen eines dicken, im Wasser erstarrenden Breies von gebrannter Magnesia auf einen Tiegeldeckel, letzteres durch konstante Rührung der Säurelösung. Unter diesen Be-

[1]) Brunner, Zeitschr. f. physik. Chemie 47, 56 (1904).
[2]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 47, 52 (1904).

dingungen muss die Gleichung der Auflösungsgeschwindigkeit in die formell identische Gleichung der monomolekularen Reaktion:

$$-\frac{dx}{dt} = k\,(a-x)$$

übergehen. Tatsächlich ergaben die Versuche eine gute Konstante k.

Zur Sicherung dieses höchst bemerkenswerten Ergebnisses, dass die Reaktionsgeschwindigkeit gleich einer Diffusionsgeschwindigkeit sein kann, seien noch folgende Fakten mitgeteilt:

1. zeigte sich, dass die Auflösungsgeschwindigkeit mit der Rührgeschwindigkeit steigt und sinkt, offenbar weil entsprechend d abnimmt und anwächst;

2. ergab sich, dass die Geschwindigkeit, mit der sich feste Benzoesäure, aus welcher, gerade so wie vorher aus $Mg(OH)_2$, eine Schicht mit konstanter Fläche geformt war, in Wasser auflöste, bei gleicher Rührgeschwindigkeit mit der Auflösungsgeschwindigkeit für $Mg(OH)_2$ durch Benzoesäure identisch ist, was die Theorie verlangt. Denn wenn man die wahrscheinliche Annahme macht, dass sich momentan an der Grenze zwischen fester Benzoesäure und Wasser eine gesättigte Lösung von Benzoesäure von der Konzentration C herstellt, so muss die Auflösungsgeschwindigkeit:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{DF}{d}\,(C-c)$$

sein, wo c die jeweilige Säurekonzentration in der wässerigen Phase bedeutet;

3. spricht für die Theorie, dass die Auflösungsgeschwindigkeit bei Steigerung der Temperatur um 10° nur ungefähr um das 1·5-fache zunimmt. Wir sahen früher (S. 699), dass in der Mehrzahl der Fälle die Geschwindigkeitskonstante für chemische Reaktionen über ein Intervall von 10° um das 2- bis 3·5-fache steigt; hier ist aber von vornherein nur eine geringere Zunahme zu erwarten, weil die Diffusionsgeschwindigkeit nur um 2—2·5% pro 1° wächst, was für 10° eine Zunahme um das 1·22—1·28-fache bedeutet. Wenn in Wirklichkeit der Faktor 1·5 gefunden wird, so darf man das wohl mit Brunner auf Rechnung einer gleichzeitigen Verminderung der inneren Reibung der Lösung durch die Temperaturzunahme und damit einer Abnahme von d trotz gleicher Rührgeschwindigkeit setzen.

Auch heterogene Katalysen sind nachgewiesen worden, bei denen die chemische Reaktion so rasch verläuft, dass allein die Geschwindigkeit

der Diffusion des zu katalysierenden Stoffes an die als Katalysator auftretende zweite Phase den zeitlichen Verlauf des Vorganges beherrscht. Ein solcher Fall ist z. B. die katalytische Zersetzung von gelöstem Wasserstoffperoxyd an Platinblechen. Diese erfolgt nach Bredig und Teletow[1]) nach der Gleichung einer gewöhnlichen monomolekularen Reaktion; aber die Geschwindigkeit ist aus folgenden Gründen nicht als Reaktionsgeschwindigkeit, sondern als Diffusionsgeschwindigkeit aufzufassen: 1. ist die Geschwindigkeit eine Funktion der Rührgeschwindigkeit; 2. ist der Temperaturkoeffizient derjenige der Diffusion, nämlich 1·28; 3. bewirkt Vergrösserung der Viskosität des Lösungsmittels z. B. durch Rohrzuckerzusatz, eine entsprechende Verkleinerung der Reaktionsgeschwindigkeit[2]).

Auch die Geschwindigkeit der katalytischen Oxydation von SO_2 mit Hilfe von Platin, sowie die Geschwindigkeit der vorher schon erwähnten Katalyse von Knallgas mit Platin sind nach Bodenstein als Diffusionsgeschwindigkeiten anzusehen. Im ersten Fall handelt es sich nach Bodenstein und Fink[3]) darum, dass das entstehende SO_3 um das Platin herum eine Adsorptionshaut bildet, und durch diese hindurch diffundieren die Gase SO_2 und O_2 mit messbarer Geschwindigkeit, um dann an der Oberfläche des Platins rasch miteinander zu reagieren; im zweiten Fall[4]) haben H_2 und O_2 eine Adsorptionshaut von Wasser zu passieren, und die katalytische Reaktion erfolgt dann wahrscheinlich im Inneren des Katalysators in fester Lösung nach dem vorher (S. 705) erörterten Modus. Diese Auffassungen können im einzelnen hier nicht näher begründet werden; es sei allein hier angeführt, dass der Temperaturkoeffizient auch bei diesen Reaktionen derjenige der Diffusionsgeschwindigkeit ist[5]).

Katalysen in kolloiden Systemen. Nur bei den beiden soeben erörterten Grenzfällen der heterogenen Katalyse lässt sich das reaktionskinetische Verhalten durch relativ einfache mathematische Gleichungen wiedergeben; in allen übrigen Fällen wird die Formulierung kompliziert,

---

[1]) Bredig u. Teletow, Zeitschr. f. Elektrochemie **12**, 582 (1906).

[2]) Siehe auch Jablczýnski u. Jablonski, Anzeiger. Akad. Wissenschaft. Krakau 1910 A, 287, ferner Harry Heymann, Zeitschr. f. physik. Chemie **81**, 204 (1913).

[3]) Bodenstein u. Fink, Zeitschr. f. physik. Chem. **60**, 1 (1907).

[4]) Bodenstein, Zeitschr. f. physik. Chemie **46**, 725 (1903). Siehe ferner: Bodenstein u. Ohlmer, ebenda **54**, 166 (1905).

[5]) Siehe auch Jablczýnski, Zeitschr. f. physik. Chemie **64**, 748 (1908) und Denham (unter Bredig), ebenda **72**, 641 (1910).

wenn nicht gar unmöglich. Vollends gilt das für die Katalysen in kolloiden Systemen, in denen das Kolloid als Katalysator fungiert; denn hier kommen eventuell noch die Veränderlichkeit der Grenzfläche, die Quellung der kolloiden Phase, ihre chemische Reaktionsfähigkeit, d. h. vor allem die Bildung von Zwischenprodukten u. a. als Komplikationen mit in Betracht, so dass sich durch das Zusammenwirken aller dieser Momente der Reaktionsmechanismus sehr mannigfach und unübersichtlich gestaltet. Doch gehören gerade zu diesen Katalysen im kolloiden System die wichtigsten physiologischen Katalysen, nämlich sämtliche Enzymwirkungen, und daher hat das Studium der Kinetik gerade dieser kompliziertesten Katalysen für uns ein grosses Interesse. Wenn nun auch bisher in keinem einzigen Falle eine einfache und theoretisch vollbegründete Formulierung der Geschwindigkeit einer Enzymreaktion glückt, so ist es doch sehr wesentlich, dass sich wenigstens zeigen lässt, dass zwischen dem Verlauf der Enzymreaktionen und dem Verlauf von Katalysen durch anorganische homogen sowohl wie kolloid gelöste Katalysatoren grosse Ähnlichkeiten bestehen; denn für uns ist die Hauptaufgabe, die physiologischen Vorgänge auf die physikalischen und chemischen Erscheinungen zurückzuführen.

Die Metallsole als anorganische Fermente. Beginnen wir die Erörterung der Reaktionskinetik der kolloiden Katalysatoren mit den kolloiden Metallen, welche in vieler Hinsicht den Enzymen so ähnlich sind, dass sie von Bredig[1]) zuerst als „anorganische Fermente“ im Vergleich zu den „organischen Fermenten“, den Enzymen, bezeichnet wurden.

Diese Metallsole entwickeln eine ganze Anzahl von fermentativen Fähigkeiten; so beschleunigt das hauptsächlich von Bredig studierte Platinsol die Oxydation von Ammoniak durch Permanganat, die Entfärbung von Indigo durch Wasserstoffperoxyd, die Zersetzung von Wasserstoffperoxyd, die Verwandlung von Knallgas in Wasser, die Reduktion von Methylenblau mit Formaldehyd[2]). Besonderes Interesse hat die Katalyse des H_2O_2 gewonnen, da diese auch von einem weit im Organismenreich verbreiteten Enzym, der „Katalase“ (Loew) oder „Superoxydase“ (Raudnitz), vollzogen wird, und zwischen den Fähigkeiten der beiden Katalysatoren, des anorganischen und des organischen, eine Anzahl höchst auffälliger Analogien bestehen.

---

[1]) Bredig, Anorg. Fermente 1899; ferner Bredig mit Müller v. Berneck, Ikeda, Reinders, Zeitschr. f. physik. Chemie 1899 u. 1901.

[2]) Bredig u. Sommer, Zeitschr. f. physik. Chemie **70**, 34 (1909).

An Enzyme erinnern die Metallsole hauptsächlich durch folgende Eigenschaften:

Im allgemeinen gilt es als charakteristisch, dass die Fermente in kleinsten Mengen wirksam sind. Auch für das Platinsol trifft das zu. In der folgenden Tabelle (nach Bredig) sind die Kubikzentimeter Permanganatlösung verzeichnet, welche zu verschiedenen Zeiten nach Beginn der Platinwirkung auf eine $^1/_{25}$-norm. H_2O_2-Lösung von 2 ccm der Lösung noch verbraucht wurden:

1 g Atom *Pt* in	0′	20′	150′	1210′	1300′	2700′	5640′
70000 Litern	20·3	14·5	2·3	0·8	0·1	0·0	—
700000 „	20·8	20·2	17·6	15·0	1·7	0·6	—
7000000 „	20·6	—	20·4	—	15·4	17·3	1·3
70000000 „	20·7	—	20·7	—	19·9	17·7	12·3

Also das Platin wirkt noch deutlich in der enormen Verdünnung von 1 g-Atom auf 70000000 Liter Lösung, d. h. wenn $3 \cdot 10^{-9}$ g in 1 ccm enthalten sind. Bei anderen Metallsolen ist ähnliches zu beobachten; so fanden, um nur Minimalwerte hervorzuheben, Paal und Amberger[1]), dass $9 \cdot 10^{-10}$ g Osmium in 1 ccm Wasserstoffperoxyd noch stark zersetzen, und Titoff[2]) gab an, dass die Oxydation von Natriumsulfit mit Sauerstoff sogar durch 10^{-9} Mol Kupfer, d. h. durch $6{\cdot}36 \cdot 10^{-11}$ g in 1 ccm noch beschleunigt wird.

Weiter charakterisiert es die Fermente, dass für sie ein Temperaturoptimum existiert. Auch beim Platinsol gibt es wenigstens etwas ähnliches [Ernst[3])]. Schüttelt man 2 ccm eines bestimmten Platinsols mit Knallgas bei 1 Atmosphäre Druck und 25°, so verschwinden durch Umsatz in Wasser in 3 Minuten 1·39 ccm Gas. Erhitzt man die Platinflüssigkeit erst zwei Stunden lang auf 45° und lässt sie dann bei dieser Temperatur das Knallgas katalysieren, so verschwinden jetzt in den 3 Minuten 1·72 ccm, nach denselben Manipulationen bei 65° 1·77 ccm, aber bei 85° nur 1·26 ccm. Zwischen 65 und 85° liegt also ein Temperaturoptimum der Wirksamkeit für dies anorganische Ferment. Das Maximum ist dadurch hervorgerufen, dass einerseits der Umsatz des Knallgases mit Hilfe des Platins durch Temperatursteigerung begünstigt wird, dass hierbei aber andererseits die Wirkungsfähigkeit des Platins verringert wird, was sich leicht nachweisen lässt. Kühlt man nämlich

[1]) Paal u. Amberger, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2201 (1907).
[2]) Titoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 652 (1903).
[3]) Ernst, Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 448 (1901).

die Platinflüssigkeit jedesmal nach dem zweistündigen Erhitzen auf 25° ab und lässt sie bei dieser niederen Temperatur katalysieren, bei der die frische unerwärmte Lösung 1·39 ccm Gas in 3 Minuten zum Verschwinden brachte, so findet man, dass nach dem Erwärmen auf 45° nur noch 1·30 ccm umgesetzt werden, bei 65° 1·16 ccm und bei 85° 0·82 ccm. Kochen hebt die katalytische Kraft schnell fast ganz auf, indem das Platin ausflockt[1]).

Ferner ist von Jacobson[2]), Spitzer[3]) u. a. beobachtet worden, dass die H_2O_2-Katalyse, welche durch viele Gewebsauszüge bewirkt wird, durch einen geringfügigen Laugenzusatz gesteigert, durch einen grösseren Zusatz wieder herabgesetzt wird. Beim Emulsin, das mit einer Katalase verunreinigt ist, liegt das Alkaleszenzoptimum nach Jacobson bei $^1/_{13}$-norm. *NaOH*, bei der aus Blutkörperchen gewonnenen Katalase, der sog. Hämase, nach Senter[4]) bei $^1/_{10\,000}$-norm. *NaOH*. Auch beim Platinsol gibt es ein Alkaleszenzoptimum, Bredig gibt es zu $^1/_{32}$-norm. *NaOH* an.

Endlich lässt sich die Platinkatalyse wie die Enzymkatalyse des H_2O_2 durch eine grosse Zahl von Substanzen, die man als „negative Katalysatoren" bezeichnet hat[5]), weitgehend hemmen, und merkwürdigerweise fungieren häufig dieselben „Gifte" in beiden Fällen [Schönbein[6])]. Als Beispiel nenne ich zunächst die enorme Wirksamkeit der Blausäure, von der schon Schönbein wusste, dass sie „alle organischen Materien, welche das Wasserstoffperoxyd zu katalysieren vermögen", mit Leichtigkeit inaktiviert. Nach Kobert[7]) genügen 0·002 mg *HCN* auf 1 Liter, um die H_2O_2-Katalyse durch Blut zu verlangsamen, die isolierte Hämase wird nach Senter schon durch $^1/_{1000\,000}$-norm. *HCN* geschädigt, aber Platinsol wird nach Bredig sogar schon durch $^1/_{20\,000\,000}$-norm. *HCN* geschädigt. Sowohl die Katalasen wie das Platin vermögen sich bei der Luftzuleitung von der Vergiftung wieder zu erholen.

---

[1]) Siehe auch Bredig u. Sommer, loc. cit.

[2]) Jacobson, Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 340 (1892).

[3]) Spitzer, Pflügers Arch. **67**, 615 (1897).

[4]) Senter, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 681 (1905).

[5]) Bigelow, Zeitschr. f. physik. Chemie **27**, 585 (1898); Titoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 652 (1903).

[6]) Über die Platingifte siehe: Bredig, Anorg. Fermente, ferner Physik. Zeitschr. **2**, 7 (1900); Höber, Pflügers Arch. **82**, 631 (1900); Kastle u. Loevenhart, Amer. chem. Journ. **29**, 397 (1903); Senter; Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 257 (1903) u. **51**, 637 (1905).

[7]) Kobert, Über Cyanmethämoglobin, Stuttgart 1891, 44 (zit. nach Bredig).

Ähnlich heftig wirkt auf beide Sorten Ferment Schwefelwasserstoff. In anderen Fällen differieren die Wirksamkeiten stärker, oder die Analogie fehlt sogar ganz. Die folgende Tabelle nach Senter[1]) enthält einige Angaben über die Giftigkeiten verschiedener Stoffe für Platinsol und für Hämase:

	Giftigkeitsschwelle in Molen	
	für *Pt*	für Hämase
H_2S	1 : 300000	1 : 1000000
HCN	1 : 20000000	1 : 1000000
$HgCl_2$	1 : 2000000	1 : 2000000
$Hg(CN)_2$	1 : 200000	1 : 300
Jod in KJ	1 : 5000000	1 : 50000
$NH_2 . OH . HCl$	1 : 25000	1 : 80000
Anilin	1 : 5000	1 : 400
CO	sehr giftig	keine Lähmung
HNO_3	keine Lähmung	1 : 250000
H_2SO_4	keine Lähmung	1 : 50000
KNO_3	keine Lähmung	1 : 40000
$KClO_3$	fast keine Lähmung	1 : 40000

Nach den Angaben dieser Tabelle muss man sich also immerhin wohl hüten, im Platinsol ein vollkommenes Modell eines weitverbreiteten Enzyms zu sehen, und was für das eine gilt oder zur Erklärung seiner Aktionsfähigkeit dienen kann, ohne weiteres auf das andere anzuwenden. Man braucht z. B. auch nur zu beachten, dass dieselbe Blausäure, welche sowohl für *Pt* wie für Hämase so merkwürdig giftig ist, die Eisen- und Kupferkatalyse des H_2O_2 nicht nur nicht hemmt, sondern sogar beschleunigt [Kastle und Loevenhart[2])].

Fragt man nach einer Deutung der Vergiftungen, so liegt es natürlich nahe, in ihnen vor allem den Ausdruck einer chemischen Veränderung des Katalysators durch das Gift zu sehen[3]). Wie dieser dann auch immer die Zersetzung des H_2O_2 vornehmen mag, ob durch Zwischenreaktion mit dem H_2O_2 oder durch Adsorption des H_2O_2 oder sonstwie, so wird auf jeden Fall diese Wirkung durch chemische Veränderung alteriert werden.

Ein zweiter Vergiftungsmodus ist die rein physikalische Adsorption des Giftes; ist dieses stark oberflächenaktiv (siehe S. 211), so wird

[1]) Senter, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 701 (1905). Siehe auch Bredig u. Sommer, loc. cit.

[2]) loc. cit. S. 419ff.

[3]) Reichliche Belege für diese Ansicht siehe z. B. bei Woker, die Katalyse 1910, S. 328ff.

es das zu katalysierende Substrat von der Katalysatoroberfläche abdrängen und auf die Weise eine mehr oder weniger vollständige Hemmung herbeiführen[1]). Dementsprechend fand O. Warburg[2]), wie schon früher (S. 467) erwähnt wurde, dass die Verbrennung von Oxalsäure an der Oberfläche von Blutkohle von verschiedenen Urethanen je nach deren Oberflächenaktivität verschieden stark gehemmt wird, und Meyerhof[3]) konstatierte, dass auch die H_2O_2-Katalyse des kolloiden Platins durch verschiedene Narkotika je nach ihrer Adsorbierbarkeit verschieden verlangsamt wird.

Übrigens ist für die Platinkatalyse die gangbarste Annahme, die ich wegen späterer Erörterungen über die enzymatische Oxydation hier erwähne, die intermediäre Bildung einer Platin-Sauerstoffverbindung nach dem Schema:

$$1.\ yH_2O_2 + nPt = Pt_nO_y + yH_2O$$
$$2.\ Pt_nO_y + yH_2O_2 = nPt + yH_2O + yO_2.$$

[Haber[4]), Euler[5]), Liebermann[6])].

Kinetik der H_2O_2-Katalyse durch Platinsol. Gehen wir nun zur Kinetik dieser Metallsolkatalysen über, und zwar speziell zur Katalyse von gelöstem Wasserstoffperoxyd durch Platinsol. Die Kinetik dieser selben Reaktion mit dem einzigen Unterschied, dass das Platin weniger fein verteilt war, nämlich in Form von platiniertem Platinblech als Katalysator wirkte, haben wir vorher (S. 709) bereits erörtert und gesehen, dass diese heterogene Katalyse einfach zu formulieren, dass ihre Geschwindigkeit die Geschwindigkeit einer Diffusion ist. Was hat nun die feinere Aufteilung des Platins bis zum Solzustand für einen besonderen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion? Auch diese Frage ist von Bredig[7]) studiert worden, und es zeigte sich, dass die alleinige Erhöhung der Dispersion sehr charakteristische Veränderungen der Reaktion erzeugt, die wir zum Teil bei den Enzymkatalysen wieder antreffen werden.

---

[1]) Siehe dazu Marc, Zeitschr. f. physik. Chemie **81**, 691 (1913), auch S. 208.

[2]) O. Warburg, Pflügers Arch. **155**, 547 (1914).

[3]) Meyerhof, Pflügers Arch. **157**, 307 (1914).

[4]) Haber, Physik. Zeitschr. **1**, 419 (1900); Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 515 (1900).

[5]) Euler, Öfversigt af Kongl. Vetensk. Akad. Förhandl. Stockholm 1900, 267.

[6]) Liebermann, Pflügers Arch. **104**, 119 (1904).

[7]) Siehe dazu Bredig u. Müller von Berneck, Zeitschr. f. physik. Chem. **13**, 315 (1899); Bredig u. Ikeda, ebenda **37**, 1 (1901); Bredig u. Teletow, Zeitschr. f. Elektrochem. **12**, 582 (1906).

1. In beiden Fällen lässt sich der Verlauf der Reaktion einigermassen durch die Gleichung der monomolekularen Reaktionen:

$$k = \frac{1}{0{\cdot}4343\, t} \log \frac{a}{a - x}$$

ausdrücken, aber bei der Katalyse im kolloiden System ist häufig im Verlaufe der Reaktion ein Ansteigen der Konstanten zu bemerken, d. h. in relativ schwächeren H_2O_2-Lösungen ist die Fermentaktivität relativ erhöht. Dies lehrt die folgende Tabelle:

Platinblech			Platinsol		
t	$a - x$	$0{\cdot}4343\, k$	t	$a - x$	$0{\cdot}4343\, k$
0	22·52	—	0	11·80	—
18	18·85	0·0043	3·90	8·30	0·0393
21	15·42	0·0042	7·90	5·70	0·0400
16	13·47	0·0037	11·96	3·70	0·0422
26	10·90	0·0035	16·55	2·04	0·0460
39	7·58	0·0040			

Möglicherweise beruht dies darauf, dass an der grossen Oberfläche des kolloiden Platins das H_2O_2 adsorbiert und dann naturgemäss aus verdünnten Lösungen relativ stärker adsorbiert wird, als aus konzentrierteren.

2 Während bei der heterogenen Katalyse die Geschwindigkeit proportional der Katalysator-„Konzentration", d. h. proportional der Fläche der Platinbleche steigt, wächst bei der kolloiden Katalyse die Geschwindigkeit rascher, als die Konzentration. Nach Bredig und Müller von Berneck gilt z. B.

$$\frac{k_1}{k_2} = \left(\frac{c_1}{c_2}\right)^{1{\cdot}33 \text{ bis } 1{\cdot}59},$$

wenn k_1 und k_2 die Geschwindigkeitskonstanten bei den Platinsolkonzentrationen c_1 und c_2 bedeuten. Dies ist wahrscheinlich folgendermassen zu erklären: Wir sahen, dass bei der heterogenen Katalyse die Geschwindigkeit von der Rührgeschwindigkeit abhängt. Bei der kolloiden Katalyse übernehmen nun die Kolloidteilchen selbst mit ihrer Brownschen Bewegung die Funktion des Rührens, und wahrscheinlich wird die Durchrührung umso wirksamer, je höher die Kolloidkonzentration.

3. Die heterogene Katalyse des H_2O_2 verläuft bei saurer, neutraler und alkalischer Reaktion nach der Gleichung der monomolekularen Reaktionen; die kolloide Katalyse zeigt bei alkalischer Reaktion einen

sehr unregelmässigen Verlauf. Wir sahen schon S. 712, dass schwacher Alkalizusatz (*NaOH*) die Aktivität des Platinsols sehr erhöht; dies beruht wahrscheinlich auf einer erhöhten Dispersion des Kolloids durch die *OH*-Ionen. Mit diesem Einfluss auf die Katalysatoroberfläche hängt wahrscheinlich auch der Einfluss auf die Kinetik zusammen. Deren Abänderung dokumentiert sich am auffallendsten darin, dass bei gewissen Konzentrationsverhältnissen die Geschwindigkeit der Zersetzung unabhängig von der Konzentration des H_2O_2 wird. Ähnlichem werden wir bei Enzymreaktionen begegnen. Die Erklärung dafür ist wahrscheinlich die[1]), dass das H_2O_2 einen Teil der *NaOH* bindet, dass dann bei der katalytischen Zersetzung des H_2O_2 diese gebundene *NaOH* frei wird und mehr und mehr das Platin aktiviert, so dass die Verkleinerung der Reaktionsgeschwindigkeit infolge der Verkleinerung der aktiven Masse des H_2O_2 durch die Aktivierung des Fermentes kompensiert wird.

4. Bei der heterogenen Katalyse ist der Temperaturkoeffizient gleich dem der Diffusionsgeschwindigkeit 1·28, bei der kolloiden Katalyse beträgt er zirka 1·7. Dies kommt wahrscheinlich daher, dass neben der Diffusionsgeschwindigkeit auch noch die Rührgeschwindigkeit durch verstärkte Brownsche Bewegung mit der Temperatur gesteigert wird.

5. Es zeigt sich endlich, dass Vergrösserung der Viskosität (durch Zusatz von Rohrzucker) die Geschwindigkeit der kolloiden Katalyse viel mehr herabsetzt, als die Geschwindigkeit der heterogenen Katalyse. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass durch die grössere Zähigkeit nicht bloss die Diffusionsgeschwindigkeit, sondern auch die Schwingungsamplitude der Brownschen Bewegungen verkleinert wird.

Wir beobachten also allein infolge der kolloiden Aufteilung eine Reihe von Störungen, die zwar einigermassen erklärlich sind; aber die Kinetik wird dadurch so kompliziert, dass eine genaue Formulierung unmöglich ist.

Die Enzymreaktionen. Wenden wir uns nun den Enzymreaktionen zu, so werden wir finden, dass dort die Schwierigkeiten noch wachsen. Dies erscheint nur begreiflich, wenn wir bedenken, dass ja die Enzyme zu den hydrophilen Kolloiden gehören, während das Platinsol ein Suspensionskolloid ist. Die hydrophilen Kolloide sind aber durch ihre grössere Ähnlichkeit mit den echt gelösten Körpern ganz anders zu chemischen Reaktionen disponiert, als die Suspensionskolloide, und in der Tat liegt die Vermehrung der Schwierigkeiten für eine Kinetik der

[1]) Siehe dazu Freundlich, Kapillarchemie S. 384.

Enzyme zum guten Teil daran, dass häufig mit Reaktionen zwischen Enzym und Substrat und zwischen Enzym und Endprodukt zu rechnen ist. Dazu kommt, dass die hydrophilen Kolloide, je nach den sonst noch anwesenden Stoffen, bald mehr, bald weniger den Suspensionskolloiden ähneln, so dass neben den chemischen Verbindungen die Adsorptionen und andere von den genannten physikalischen Vorgängen zu berücksichtigen sind. Endlich ist durch die chemische Reaktionsfähigkeit wohl auch die grosse Empfindlichkeit der katalytischen Eigenschaften der Enzyme gegen Änderungen in der Wasserstoff- und Hydroxylionenkonzentration bedingt.

Einfluss der Wasserstoffionen auf die Enzyme. Es ist ja schon lange bekannt, dass jedem Ferment ein Reaktionsoptimum zukommt, bei dem es seine maximale Wirksamkeit entfaltet. Zu genauen Messungen ist man jedoch erst neuerdings übergegangen [Sörensen[1])], vor allem seitdem erkannt wurde, dass ohne Einhaltung definierter H^+-Konzentrationen befriedigende mathematische Ansätze für eine Kinetik der Enzymreaktionen beinahe eine Unmöglichkeit sind. Ein Beispiel mag dies illustrieren: In den zahlreichen Versuchen, den Verlauf der Inversion durch Invertase zu formulieren[2]), ist unter manchen Bedingungen die einfache Gleichung der monomolekularen Reaktion (siehe S. 149) mit Erfolg zu verwenden gewesen, wie etwa der folgende Versuch von Hudson lehrt:

t	Drehungswinkel	k
0	12·20	—
5	9·57	0·0157
15	5·89	0·0146
25	2·97	0·0151
35	0·83	0·0155
50	— 1·17	0·0159
65	— 2·24	0·0159
90	— 2·87	0·0141
∞	— 3·72	—

Sörensen hat sodann gezeigt, dass, wenn man allein die H^+-Konzentration variiert, die nach der Gleichung der monomolekularen

[1]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. 21, 131 (1909).

[2]) Duclaux, Traité de Microbiologie 1899, Bd. 2.; O'Sullivan u. Tompson, Journ. Chem. Soc. 57, 834 (1890); A. J. Brown, Journ. Chem. Soc. 81, 373 (1902); V. Henri, Zeitschr. f. physik. Chemie 39, 194 (1901); Zeitschr. f. Elektrochem. 11, 790 (1905); Hudson, Journ. Americ. Chem. Soc. 30, 1160 u. 1564 (1908); Taylor, Journ. Biol. Chem. 5, 405 (1909) u. a.

Reaktion berechneten Reaktionskonstanten bald einen Gang nach aufwärts, bald nach abwärts haben, bald bei einer mittleren Konzentration, der Theorie wirklich zu entsprechen scheinen. Dies zeigt die folgende Tabelle:

$[H+] = 0{\cdot}2 \cdot 10^{-6}$		$[H+] = 0{\cdot}1 \cdot 10^{-3}$		$[H+] = 0{\cdot}2 \cdot 10^{-3}$	
t	k	t	k	t	k
2		2		2	
	91		127		53·6 ↑
17		17		17	
	103		127		39·3
32		32		32	
	111		132		26·1
47		47		47	
	127		135		18·2
62		62		62	
	147		149		15·3
92		92		92	
	230		126		11·2
122	↓	122		122	

Nach den Untersuchungen von Michaelis und Davidsohn[1]) ist dies so aufzufassen, dass oberhalb einer gewissen Wasserstoffionenkonzentration, besonders bei hoher Temperatur, das Enzym allmählich zugrunde geht, so dass bei der Konzentration $[H^+] = 0{\cdot}1 \cdot 10^{-3}$ in den Versuchen von Sörensen der Aufwärtsgang der Konstanten, welcher die Inversion bei niederer H^+-Konzentration auszeichnet, durch den Abwärtsgang infolge der Enzymlabilität bei der hohen H^+-Konzentration wohl eben kompensiert wird. Die Anwendbarkeit der Gleichung der monomolekularen Reaktion bei einer ganz bestimmten H^+-Konzentration ist also sozusagen nur Zufallsergebnis. Daraus erhellt, dass bei allen reaktionskinetischen Enzymstudien die Einhaltung einer bestimmten günstigen H^+-Konzentration von der grössten Bedeutung ist, und da es sich meist um recht geringfügige H^+-Werte handelt, so ist es notwendig, die Reaktion durch Puffergemische festzulegen, damit die Versuche, zu einer befriedigenden Formulierung der Enzymreaktionen zu gelangen, erfolgreicher werden, als bisher.

Es ist nun zunächst zu fragen, wie der grosse Einfluss der Wasserstoff- bzw. Hydroxylionen auf die Enzyme zu erklären ist. Gehen wir von dem Studium eines bestimmten Fermentes aus, der Invertase, bei welcher zuerst unter Hinzuziehung von Reaktionsregulatoren der Einfluss der H-Ionen exakt durch Sörensen und Michaelis und Davidsohn gemessen wurde. Nach Michaelis und Davidsohn veranschaulicht die Figur 70 die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der $H+$-Kon-

[1]) Michaelis u. Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **35**, 386 (1911).

zentration. Auf der Abszisse sind die Wasserstoffexponenten (S. 172) abgetragen, auf der Ordinate die relativen Wirksamkeiten:

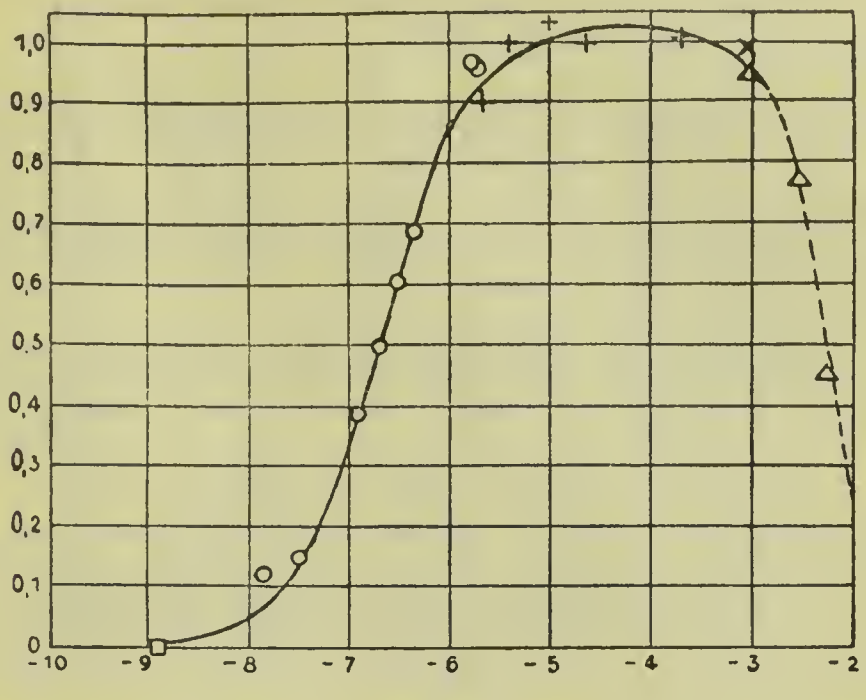


Fig. 70.

Diese wurden so festgestellt, dass bei verschiedenen $H+$-Konzentrationen die Zeiten gleichen Umsatzes gemessen wurden. Die Wirksamkeit, die nach der Figur zwischen $10^{-5{\cdot}25}$ und $10^{-8{\cdot}67}$ maximal ist, ist also z. B. bei ca. $10^{-6{\cdot}7}$ auf die Hälfte gesunken, weil sich bei dieser Konzentration die Zeit für den gleichen Umsatz im Verhältnis zum Reaktionsoptimum verdoppelt fand. Michaelis und Davidsohn fassen nun die Invertase als einen amphoteren Elektrolyten auf, dessen undissoziierter Anteil die fermentative Wirkung entfaltet. Bei niederen $H+$-Konzentrationen bis zum $H+$-Optimum verhält sich die Invertase dann wie eine schwache Säure, deren Dissoziation immer mehr abnimmt, je mehr die $H+$-Konzentration (bis zum Optimum) wächst. In diesem ganzen $H+$Intervall sind Verstärkung und Schwächung der Fermentaktivität reversibel, wie es der Vorstellung einer einfachen Dissoziation entspricht. Steigt jedoch die $H+$-Konzentration über das Optimum hinaus, so nimmt die Konzentration des undissoziierten wirksamen Anteils wieder ab, weil entsprechend der amphoteren Natur der Invertase nun der Basencharakter hervortritt und sich mehr und mehr Invertasekationen bilden. Der zugehörige Teil der Kurve ist nur gestrichelt gezeichnet, um anzudeuten, dass hier die Messungen der Wirksamkeit unsicher werden, weil durch sekundäre Einflüsse, die wohl eine Labilität der Kationen bedingen, ein irreversibler allmählicher Zerfall des Fermentes hinzukommt. Für die Auffassung der Invertase im reversibel wirksamen Gebiet als Säure spricht nach Michaelis und Davidsohn, dass bei neutraler und selbst schwach saurer Reaktion die Invertase im Potentialgefälle zur Anode wandert.

In entsprechender Weise ist in der letzten Zeit eine ganze Anzahl von Enzymen untersucht worden. Das Ergebnis einer der Versuchsreihen soll hier noch genauer in Kurvenform wiedergegeben werden, um den von Michaelis und David-

sohn gewählten Erklärungsmodus noch weiter zu illustrieren. Die Kurve Figur 71 gilt für Trypsin bei der Spaltung von Pepton[1]):

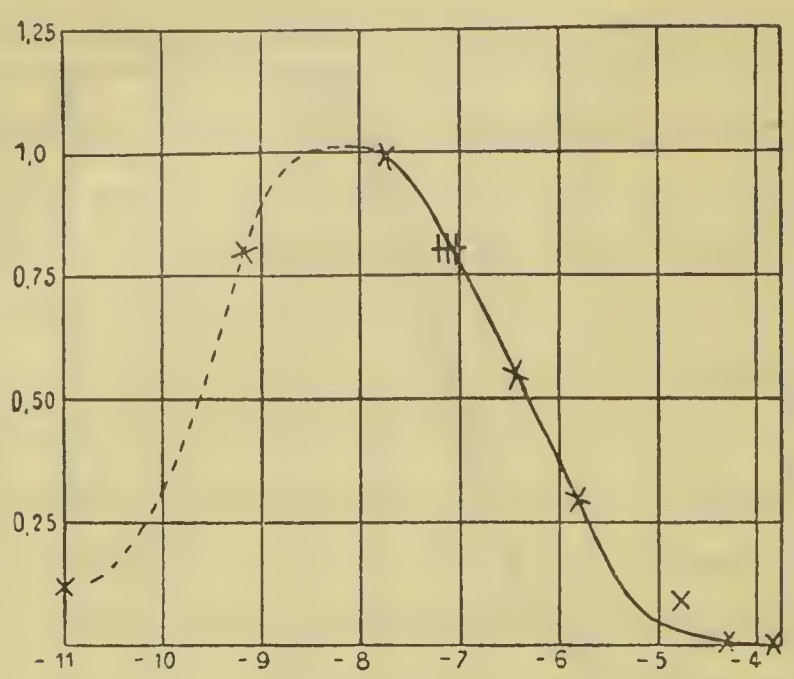


Fig. 71.

Man sieht, dass hier das Wirkungsoptimum bei ca. 10^{-7} liegt. Auch bei grösseren $H+$-Konzentrationen ist das Trypsin beständig und reversibel beeinflussbar. Der gestrichelte Teil der Kurve repräsentiert aber wieder eine Labilitätszone, sie liegt hier jedoch im Gebiet der kleinen $H+$-Konzentrationen. Diesmal fassen Michaelis und Davidsohn das Enzym als eine Säure auf, deren dissoziierter Teil der wirksame ist. Das Trypsin hat nämlich bei $[H+] = 2 \cdot 10^{-4}$ einen isoelektrischen Punkt, es verhält sich also in Lösungen, deren $H+$-Konzentration geringer ist, als $2 \cdot 10^{-4}$, wie eine Säure; wenn also die Wirksamkeit des Trypsins mit sinkender $H+$-Konzentration, von $[H+] = 10^{-4}$ angefangen, steigt, so muss das im Sinn der Dissoziationshypothese von Michaelis und Davidsohn bedeuten, dass die Anionen der Säure Trypsin die aktiven Bestandteile sind.

Die folgende Tabelle (S. 721) enthält eine Übersicht über die mit der Methode der Reaktionsregulatoren bestimmten $H+$-Optima.

Die genannten Werte[2]) sind natürlich auch in Betracht zu ziehen, wenn es sich darum handelt, den Einfluss der Wasserstoff- und Hydroxylionen auf die verschiedenartigsten physiologischen Vorgänge (siehe S. 179 ff. und S. 479 ff.) zu erklären.

Zur Kinetik der Enzymreaktionen. Gehen wir nun zu den eigentlichen reaktionskinetischen Untersuchungen der Enzymprozesse über, so ist nach dem Gesagten begreiflich, dass die quantitative Behandlung

[1]) Nach Michaelis und Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **36**, 280 (1911).

[2]) Siehe auch Sörensen, Ergebnisse der Physiologie 1912.

Enzym	$[H+]$-Optimum	Beobachter
Ptyalin	ca. 10^{-6}	*W. E. Ringer u. van Trigt*[1])
Invertase	ca. $10^{-4.5}$	*Sörensen*[2]), *Michaelis u. Davidsohn*[3])
Maltase (Spaltung v. Maltose)	$10^{-6.6}$	*Michaelis u. Rona*[4])
Maltase (Spaltung v. α-Methylglukosid)	$10^{-6.2}$	*Rona u. Michaelis*[5])
Pepsin	$10^{-1.5}$—10^{-2}	*Sörensen*[6])
Trypsin (Spaltung v. Pepton)	$10^{-8.3}$	*Michaelis u. Davidsohn*[7])
Trypsin (Verflüssigung v. Gelatine)	ca. $10^{-9.9}$	*Palitzsch u. Walbum*[8])
Bakterienprotease	$10^{-7.2}$	*Kurt Meyer*[9])
Erepsin	$10^{-8.3}$	*Rona und Arnheim*[10])
Magenlipase	$10^{-6.3}$—10^{-7}	*Davidsohn*[11])
Pankreaslipase	10^{-8}	*Davidsohn*[11])
Esterase des Blutes	$10^{-7.3}$—$10^{-8.5}$	*Rona u. Bien*[12])
Katalase des Blutes	10^{-7}	*Waentig u. Steche*[13])
Katalase der Leber	ca. 10^{-7}	*Sörensen*[14])

noch in den ersten Anfängen steckt. Es kann sich daher hier nur darum handeln, an einzelnen Beispielen zu zeigen, welche Faktoren in den mathematischen Ansätzen zu berücksichtigen sind, um die formale Beherrschung dieser Prozesse herbeizuführen. Im übrigen sei auf die ausführlichen Darstellungen der Enzymkinetik von Euler[15]) und Herzog[16]) verwiesen!

Enzymwirkung durch Zwischenreaktion. Es ist schon mehrmals darauf hingewiesen worden (S. 672, 683 und 685), dass die Enzymkatalysen in die Rubrik der Katalysen durch Zwischenreaktion eingeordnet werden können, dass also Produkte chemischer Bindung

[1]) W. E. Ringer u. van Trigt, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **82**, 484 (1912).
[2]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131 (1909).
[3]) Michaelis u. Davidsohn, ebenda **35**, 386 (1911).
[4]) Michaelis u. Rona, ebenda **57**, 70 (1913).
[5]) Rona u. Michaelis, **58**, 148 (1913).
[6]) Sörensen, ebenda **21**, 131 u. **22**, 352 (1909).
[7]) Michaelis u. Davidsohn, ebenda **36**, 280 (1911).
[8]) Palitzsch u. Walbum, ebenda **47**, 1 (1912).
[9]) Kurt Meyer, ebenda **32**, 274 (1911).
[10]) Rona u. Arnheim, ebenda **57**, 84 (1913).
[11]) Davidsohn, ebenda **45**, 284 (1912).
[12]) Rona u. Bien, ebenda **59**, 100 (1914).
[13]) Waentig und Steche, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **72**, 226 und **76**, 177 (1911).
[14]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131 (1909).
[15]) Euler, Allgemeine Chemie der Enzyme. 1910.
[16]) R. O. Herzog in Oppenheimer, die Fermente und ihre Wirkungen, 4. Aufl. 1913.

zwischen Enzym und Substrat angenommen werden müssen, vor allem, weil ohne das die so spezialisierten stereochemischen Einflüsse auf die Zersetzlichkeit kaum zu verstehen sind. Hinzukommt, dass sicherlich auch die Reaktionsprodukte öfter mit den Enzymen in Reaktion treten, so wie das auch schon früher (S. 672) bemerkt wurde. Dafür sprechen besonders die spezifischen Hemmungen, welche nur durch gewisse Reaktionsprodukte ausgeübt werden; so wird z. B. die Invertasewirkung auf Rohrzucker nach Armstrong[1]), V. Henri[2]) und besonders Michaelis und Menten[3]) stark durch die Fruktose, weniger stark durch die Glukose gehemmt, und ungefähr ebenso stark wie Glukose wirken auch Mannose und Glyzerin, während Milchzucker fast ohne Einfluss ist; die Hefepressaftwirkung wird bei der Spaltung des Glyzyl-*l*-tyrosins nach Abderhalden und Gigon[4]) durch *l*-Tyrosin stark, durch Glykokoll nicht verzögert, u. a.

Auf Grund solcher und ähnlicher Beobachtungen ist z. B. für die Invertasewirkung öfter der Versuch gemacht worden[5]), zu einer allgemeinen Formulierung des zeitlichen Verlaufs der Umwandlung des Rohrzuckers zu gelangen; Michaelis und Menten kamen neuerdings zu der mit Erfolg verwendeten Gleichung:

$$K = \frac{1}{t}\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2}\right) a \ln \frac{a}{a-x} + \frac{1}{t}\left(\frac{1}{k} - \frac{1}{k_1} - \frac{1}{k_2}\right) x.$$

In dieser bedeutet a die Anfangsmenge an Rohrzucker, x ist die zur Zeit t vorhandene Menge Fruktose oder Glukose, $k = {}^1/_{60}$ die Dissoziationskonstante einer Verbindung von Invertase mit Rohrzucker, $k_1 = {}^1/_{17}$ und $k_2 = {}^1/_{11}$ die Dissoziationskonstanten der Verbindungen von Invertase mit Fruktose und Glukose.

Der Einfluss der Anfangskonzentration. Mit dem Vorkommen einer Bindung zwischen Enzym einerseits, Substrat und Reaktionsprodukten andererseits hängt vielleicht auch ein häufig beobachteter Einfluss der Anfangskonzentration zusammen. Variiert man nämlich bei ein und derselben Enzymmenge die Anfangskonzentration und untersucht dann nach den gleichen Zeiten den Umsatz, so zeigt sich, dass der relative Umsatz nicht für alle Anfangskonzentrationen der gleiche ist, sondern dass der relative Umsatz häufig umso kleiner ist, je grösser die Anfangskonzentration; d. h. anders ausgedrückt: die Reaktionsgeschwindigkeit ist nicht, wie normal, durch eine bestimmte Konstante zu definieren, welche den Umsatz bei der Konzentration 1 bedeutet (siehe S. 148). Die folgende Tabelle enthält einige Beispiele:

[1]) Armstrong, Proceed. Roy. Soc. Ser. B. **73**, 500, 516, 526 (1904).
[2]) V. Henri, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 194 (1901).
[3]) Michaelis und Menten, Biochem. Zeitschr. **49**, 333 (1913).
[4]) Abderhalden u. Gigon, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **53**, 251 (1907).
[5]) Literatur s. S. 723.

Invertase [1])		Zymase [2])		Hämase [3])	
% Rohrzucker	k	% Traubenzucker	$10^4 \cdot k$	% H_2O_2	$10^4 \cdot k$
4·55	0·0383	5	2·44	0·003	122
9.09	0·0186	20	0·52	0·012	120
27·3	0·0035				

Der relative Umsatz ist also bei Invertase und Zymase umso kleiner, je grösser die Substratkonzentration; ein ähnliches Verhalten ist in vielen anderen Fällen konstatiert worden [4]). Die Hämasekatalyse dagegen verhält sich „normal"; hier ist die Reaktionskonstante unabhängig von der Konzentration des katalysierten H_2O_2.

Öfter ist der relative Umsatz ziemlich genau umgekehrt proportional der Anfangskonzentration; d. h. nichts anderes als: die in einer bestimmten Zeit umgesetzte Menge ist unabhängig von der Anfangskonzentration. Die folgende Tabelle gibt dafür zwei Beispiele:

Invertase [5])		Emulsin [6])	
% Rohrzucker	Umsatz in 60'	g Amygdalin	Umsatz in 20'
4·89	1·230 g	0·1	0·046 g
9·85	1·355 „	0·2	0·046 „
19·91	1·355 „	0·3	0·044 „
29·96	1·235 „	0·4	0·044 „
40·02	1·076 „	0·6	0·043 „

Wie diese Verhältnisse zu erklären sind, ist nicht leicht zu sagen. Der zuletzt genannten Tatsache sind wir schon einmal (S. 716) bei der Platinsolkatalyse begegnet; bei gewissen OH^--Konzentrationen verläuft auch da die H_2O_2-Zersetzung so, dass die Geschwindigkeit unabhängig von der Konzentration ist. Es wurde auch ein Erklärungsversuch von Freundlich angeführt. Bredig [7]) ist der gleichen Erscheinung auch

[1]) Hudson, Journ. Americ. Chem. Soc. **30**, 1160 u. 1564 (1908). Siehe auch: Henri, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 194 (1902).

[2]) Euler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 53 (1905).

[3]) Senter, Zeitschr. f. physik. Chem. **44**, 257 (1903).

[4]) G. Peirce, Journ. Americ. Chem. Soc. **32**, 1517 (1910); Rona und Ebsen, Biochem. Zeitschr. **39**, 21 (1911).

[5]) A. J. Brown, Journ. Chem. Soc. **81**, 373 (1902). Siehe auch: Duclaux, Microbiologie II, 142 (1899).

[6]) Manson Auld, Journ. Chem. Soc. **93**, 1251 u. 1276 (1908). Siehe auch Armstrong, Proc. Roy. Soc. **73**, 506 (1904).

[7]) Bredig, Biochem. Zeitschr. **6**, 299 (1907).

bei der Katalyse von H_2O_2 durch Chromsäure begegnet. Es handelt sich also nicht etwa um eine spezifische Eigenschaft der Enzymkatalysen. Für die Erklärung dürften verschiedene Momente in Betracht zu ziehen sein. Wenn wir sahen, dass die Geschwindigkeit, bezogen auf die Konzentration 1, umso kleiner wird, je grösser die Konzentration ist, so könnte bei diesen heterogenen Katalysen, zu denen die Enzymkatalysen doch bis zu einem gewissen Grade zu zählen sind, z. B. die Steigerung der Viskosität, die mit der Steigerung der Substratkonzentration Hand in Hand geht, in ähnlicher Weise von Einfluss sein, wie das für die Platinkatalyse früher (S. 716) konstatiert wurde. Ferner ist auch damit zu rechnen, dass sowohl das Substrat wie die Reaktionsprodukte mit den Enzymen Verbindungen eingehen, dass im speziellen von bestimmten Substratkonzentrationen ab aufwärts die Enzyme entweder durch chemische Reaktion oder durch Adsorption mit Substrat sozusagen gesättigt sind (s. S. 209). Duclaux[1]) hat unter diesen Voraussetzungen eine Gleichung abgeleitet, welche ausdrückt, dass die Reaktionskonstanten den Anfangskonzentrationen umgekehrt proportional sind. Da die Begründung der Ableitung aber sehr unsicher ist, kann hier von einer genaueren Erörterung abgesehen werden.

Autokatalytische Vorgänge. Manchmal scheint auch der Verlauf der Enzymreaktionen dadurch kompliziert, dass eines der Reaktionsprodukte irgendwie, vielleicht durch Aktivierung des Enzyms, beschleunigend wirkt. Es ist z. B. dann, wenn bei der am nächsten liegenden Verwendung der Gleichung der monomolekularen Reaktion sich ein starker Aufwärtsgang der Reaktionskonstanten herausstellte, wie z. B. bei der alkoholischen Gärung durch lebende oder abgetötete Hefe (nach Aberson[2]) und Herzog[3]) oder bei der Maltasekatalyse (nach Philoche[4]), folgende Formulierung versucht worden[5]): Das Steigen der Reaktionskonstanten rühre davon her, dass eines der entstehenden Reaktionsprodukte die Reaktion beschleunige; die Gleichung für die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion kann dann etwa die Form annehmen:

$$\frac{dx}{dt} = k_1\left(1 + k_2\frac{x}{a}\right)a - x;$$

---

[1]) Duclaux. Microbiologie Bd. 2 (1899).

[2]) Aberson, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **22**, 78 (1903).

[3]) R. O. Herzog, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **37**, 149 (1902); auch Euler, ebenda **45**, 420 (1905).

[4]) Philoche, Journ. chim. phys. **6**, 213 u. 355 (1908).

[5]) Siehe V. Henri, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 194 (1902).

darin ist a die ursprüngliche aktive Masse der reagierenden Substanz, x die umgewandelte Menge, also $a - x$ die in einem bestimmten Momente noch vorhandene reagierende Menge, und $\frac{x}{a}$ der dann umgewandelte Anteil; k_1 ist die Geschwindigkeitskonstante der katalysierten Reaktion in deren Anfang, k_2 eine weitere Konstante. Durch Integration erhält man:

$$k_1 (1 + k_2) = \frac{1}{t} \left[\log \frac{a}{a - x} + \log \left(1 + k_2 \frac{x}{a} \right) \right].$$

Ist $k_2 = 1$, so geht die Gleichung über in:

$$2 k_1 = \frac{1}{t} \log \frac{a + x}{a - x}.$$

Dies sind die Gleichungen der sogenannten „Autokatalyse“ (Ostwald)[1]), nach denen sehr viele Reaktionen verlaufen. Von Autokatalyse spricht man deshalb, weil durch den Ablauf der Reaktion die Bedingungen für weitere Beschleunigung, für eine Selbstbeschleunigung, geschaffen werden. Diesen Gleichungen der Autokatalyse, bzw. ihrer zweiten Form passen sich nun, wenigstens unter gewissen Bedingungen, die eben genannten Enzymvorgänge recht gut an. Ein Beispiel dafür enthält die folgende Tabelle nach den Versuchen von Aberson[2]):

t	Drehungswinkel	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a - x}$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a + x}{a - x}$
0	34·1	—	—
31	33·0	45·9	90·0
91	30·9	47·0	90·0
125	29·7	48·0	90·0
213	26·7	50·6	90·0
306	23·5	51·2	91·0
393	20·9	54·1	90·0
514	17·7	55·4	90·3

Man sieht, wie die Konstanten, die nach der Gleichung der monomolekularen Reaktion berechnet sind, stark ansteigen, während die Gleichung der Autokatalyse sich den Versuchsergebnissen vortrefflich anschliesst. Eine theoretische Bedeutung kann jedoch dieser Übereinstimmung bisher nicht beigemessen werden; es handelt sich um ein rein empirisches Resultat.

[1]) Ostwald, Lehrbuch d. allgemeinen Chemie II (2) 264.

[2]) Zitiert nach Euler, Ergebnisse der Physiologie 9, 308 (1910).

Die Schützsche Regel. Auch zahlreiche andere Formulierungen sind in speziellen Fällen mit Erfolg probiert worden; da sie jedoch zur Erklärung des Reaktionsverlaufes bisher kaum beigetragen haben, so soll hier auf ihre Wiedergabe verzichtet werden. Nur die kinetische Gleichung für eine Reaktion soll noch kurz besprochen werden, nämlich die Gleichung der Pepsinkatalyse, die im Anschluss an die bekannte und viel diskutierte Schützsche Regel[1]) entwickelt worden ist. Die Regel lautet: die in gleichen Zeiten durch Pepsin verdauten Eiweissmengen verhalten sich wie die Quadratwurzeln aus den Pepsinmengen, und die von gleichen Pepsinmengen verdauten Eiweissmengen verhalten sich wie die Quadratwurzeln aus den Zeiten. Man kann also für die verdauten Eiweissmengen setzen:

$$x = k\sqrt{t \,.\, P}.$$

Die Regel von Schütz ist des öfteren bestätigt worden[2]) und ebenso oft ist ihr widersprochen. Jedenfalls gilt sie aber für den Anfang der Pepsinwirkung auf gelöstes Eiweiss. Nach Arrhenius[3]) kann man nun zu dieser selben Gleichung der Schützschen Regel auch auf Grund der Annahme folgender Bedingungen für die Reaktionsgeschwindigkeit gelangen: die Geschwindigkeit sei erstens proportional der Pepsinkonzentration P, zweitens proportional der jeweils vorhandenen Eiweissmenge $a - x$ und drittens umgekehrt proportional der umgewandelten Menge x, da in der Tat die Verdauungsprodukte, wohl durch teilweise Bindung des freien Pepsins, hemmend wirken. Es gilt also:

$$\frac{dx}{dt} = kP\frac{a-x}{x};$$

durch Integration erhält man dann:

$$k = \frac{1}{Pt}\left(a \ln \frac{a}{a-x} - x\right). \qquad (1)$$

Die Schützsche Regel gilt nun, wie gesagt, vor allem im Anfang der Verdauung, wenn also $a - x$ stark über x überwiegt; man kann dann $a - x =$ konst. setzen, und die Geschwindigkeitsgleichung geht über in:

$$\frac{dx}{dt} = kP\frac{1}{x};$$

---

[1]) E. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 577 (1887).

[2]) Siehe z. B. J. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 1 (1900); E. Schütz u. Huppert, Pflügers Arch. **80**, 470 (1900); R. O. Herzog u. Margolis, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 298 (1909).

[3]) Arrhenius, Meddel. k. Vetensk., Nobelinstitut 1 (1908).

das zugehörige Integral ist:

$$k = \frac{x}{\sqrt{Pt}}. \qquad (2)$$

Dies ist aber nichts anderes, als die Schützsche Regel.

Zur Illustrierung der Verwendbarkeit dieser Gleichungen diene die folgende Tabelle nach einem Versuch von J. Schütz[1]); darin stehen unter $10^4.x$ Werte für die von den verschiedenen Pepsinmengen P nach ein und derselben Zeit verdauten Eiweissmengen, unter $10^4.x$ (Schütz) diese Mengen, nach der Schützschen Regel berechnet, und unter $10^4.x$ (Arrhenius) die nach der Arrheniusschen Gleichung (1) berechneten Mengen:

P	$10^4.x$	$10^4.x$ (Schütz)	$10^4.x$ (Arrhenius)
1	212	213	231
4	471	426	444
9	652	639	651
16	799	852	793
25	935	1065	935
36	1031	1278	1059

Es ist ersichtlich, dass die allgemeine Gleichung von Arrhenius sich besser den Versuchsergebnissen anschliesst, als die Gleichung von Schütz[2]). —

Der Einfluss der Fermentkonzentration. In zahlreichen anderen Fällen hat man gefunden, dass die Geschwindigkeit des Umsatzes der Fermentkonzentration einfach proportional ist, dass also die Produkte aus Fermentkonzentration und Zeiten gleichen Umsatzes konstant sind. Diese einfachste Art des Verlaufs, die wir auch bei den Katalysen im homogenen System im allgemeinen vorfanden, wie z. B. bei der katalytischen Inversion des Rohrzuckers durch H^+ (S. 149) oder bei der Katalyse des H_2O_2 durch J^- (S. 696), und die auch für die heterogene Katalyse des H_2O_2 an Platinblech galt (S. 709), ist u. a. für die Betätigungen von Invertase, Maltase, Trypsin, Erepsin, Emulsin, Esterase, Katalase festgestellt.

Die Enzymreaktionen als Adsorptionskatalysen. Schliesslich wäre wohl nochmals hervorzuheben, dass sich in manchen Eigentümlichkeiten des Reaktionsablaufs bei den Enzymprozessen wohl auch der heterogene

[1]) Zitiert nach R. O. Herzog in Oppenheimer, die Fermente und ihre Wirkungen 3. Aufl. S. 242.

[2]) Siehe auch Bayliss, Arch. des sciences Biol. 11 Suppl. 261. Petersburg 1904.

Charakter der Lösungen der kolloiden Enzyme äussert. Es wurde bereits erwähnt, dass die Zersetzung des H_2O_2 durch die Katalase in manchen Punkten der Zersetzung des kolloiden Platins ähnelt. Was bei dieser an die heterogenen Katalysen erinnert, wurde S. 715 aufgezählt. Für die Auffassung der H_2O_2-Zersetzung durch die Katalase als einer Katalyse im heterogenen System führen Waentig und Steche[1]) vor allem folgende Momente an: Berechnet man den Reaktionsablauf nach der Gleichung der monomolekularen Reaktion, so findet man in unregelmässiger Weise bald einen befriedigenden Anschluss an die Gleichung, bald Gang der Reaktionskonstanten aufwärts, bald Gang abwärts. Nach Waentig und Steche ist dies so zu erklären, dass im Gang aufwärts sich eine Adsorption des H_2O_2 an die Enzymoberfläche äussert, welche relativ umso stärker wird, je weiter die Reaktion fortschreitet, d. h. je geringer die H_2O_2-Konzentration in der Lösung wird; der Abwärtsgang der Konstanten kommt dadurch zustande, dass das Reaktionsprodukt O_2 hemmend wirkt, wahrscheinlich dadurch, dass es ebenfalls an die Enzymoberfläche adsorbiert wird und dabei das H_2O_2 mehr oder weniger verdrängt. Der Reaktionsablauf wird dann scheinbar befriedigend durch die Gleichung der monomolekularen Reaktion dargestellt, wenn die beiden Adsorptionseinflüsse sich gegenseitig kompensieren. Die Unregelmässigkeiten rühren u. a. davon her, dass der sich bildende Sauerstoff mehr oder weniger stark in Gasbläschen entweicht. Denn der Reaktionsverlauf mit zunehmender Geschwindigkeit wird vorherrschend, wenn man durch Schütteln, vor allem aber wenn man durch Erwärmen der O_2-Fixierung entgegenarbeitet. Der Adsorptionsdeutung entspricht ferner, dass Einleiten von Stickstoff gerade so verzögernd wirkt, wie Einleiten von Sauerstoff; es wird dann eben Stickstoff statt Sauerstoff an der Grenzfläche angesammelt. Endlich kann auch der niedrige Temperaturkoeffizient von ca. 1·5, welcher demjenigen der Diffusionsgeschwindigkeit nahe kommt, dafür angeführt werden, dass eine heterogene Katalyse vorliegt.

[1]) Waentig u. Steche, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **79**, 446 (1912); siehe ferner Senter, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 257 (1908) u. **51**, 673 (1905); Zeitschr. f. physiolog, Chem. **74**, 101 (1911); Euler, Hofmeisters Beiträge **7**, 1 (1905); Sand, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 641 (1905).

Fünfzehntes Kapitel.

Zur physikalischen Chemie des Stoff- und Energiewechsels.

Die soeben gewonnenen Erfahrungen über die Wirkungsweise der Fermente wollen wir nun für die Betrachtung eines Gebietes ausnutzen, bei dessen Durchforschung die Physiologie im letzten Jahrzehnt Erfolge zu verzeichnen hat, wie kaum in einem anderen der ihr zugehörigen Gebiete, und es liegt nur an einer in vielerlei Umständen begründeten Unpopularität der Physiologie, welche sie unter den Naturwissenschaften eigentlich nur mit der Chemie teilt, dass die rapide Entwicklung eines der wesentlichsten Abschnitte der Physiologie in weiteren Kreisen unbemerkt bleiben konnte.

Wenn man nach den Kennzeichen des Lebens fragt, so wird mit Recht in allererster Linie der Stoffwechsel genannt. Darunter versteht man bekanntlich nicht bloss den Wechsel der in der Zelle eingeschlossenen Stoffe, d. h. eine Summe chemischer Reaktionen. Sondern als ganz wesentliches Definitionsmoment kommt hinzu, dass dem reagierenden chemischen System die Fähigkeit der Selbstregulation eigen ist; das bedeutet die Fähigkeit, sich wechselnden äusseren Einflüssen, bestehend in wechselnder Zufuhr von veränderlicher Substanz, in wechselnder Zufuhr eines der wichtigsten Reaktionsfaktoren, der Wärme, in wechselnder Abfuhr von veränderter Substanz, durch Variierung des Tempos der einzelnen Stoffwechselreaktionen anzupassen, so dass trotz allem das chemische System die Eigenart seiner Zusammensetzung in der Hauptsache konserviert, dass es sich, wie du Bois-Reymond es ausgedrückt hat, im dynamischen Gleichgewicht erhält. Dieser Fähigkeit der Selbstregulation, welche uns beim höheren Organismus, etwa beim Säuger, in der abgestuften Tätigkeit des Atemzentrums oder der Gefässapparate, in den Sekretionsvariationen an den Drüsen seines Intestinaltrakts so oft in die Augen springt, begegnen wir schon bei den niedrigsten Wesen; z. B. kriecht die wohlgenährte Amöbe an weiterem Nahrungsmaterial, dem sie begegnet, achtlos vorbei. In dieser Fähigkeit der Regulation steckt aber implicite auch die allgemein die Organismen charakterisierende Fähigkeit der Reizbarkeit; denn die veränderte Funktion ist ja das Symptom der stattgehabten Reizung. Das Problem des dynamischen Gleichgewichts ist danach also recht eigentlich ein Fundamentalproblem der Lehre von den Lebensprozessen.

Der Stoffwechsel und die intrazellulären Enzyme. Es lässt sich nun zeigen, dass die intensive Beschäftigung mit den Fermenten inner-

halb des letzten Jahrzehnts zum ersten Male zu einem einigermassen deutlichen Einblick in das Stoffwechselgetriebe geführt hat. Nicht allein, dass wir bis zu einem gewissen Grade verstehen, was bis vor kurzem ganz unklar war, nämlich wie es kommt, dass die relativ stabilen Komponenten der Zelle, die Eiweisskörper, die Kohlehydrate, die Fette, die Nukleine u. a., weitgehend zersetzt und nicht bloss, wie es als Wirkung der Verdauungssäfte lange bekannt war, hydrolysiert werden; nicht allein, dass uns der Modus der synthetischen Prozesse in den Zellen durch das Studium der Enzyme verständlicher geworden ist; auch die regulatorischen Vorgänge stehen uns heute nicht mehr ganz fremd gegenüber.

Auf die Fermentsynthesen will ich hier nicht noch einmal zurückkommen; das Wesentlichste ist ja darüber bereits gesagt (S. 676 ff.). Dagegen sei zunächst mit ein paar Worten darauf hingewiesen, bis zu welchem Grade die mannigfachen Stoffwechselreaktionen von der Anwesenheit von Enzymen innerhalb des Protoplasmas abhängen. Allerdings hat noch neuerdings Neumeister[1]) behauptet, „dass die in vielen tierischen Organen nachweisbaren Enzyme oder Zymogene zweifellos für den Lebensprozess gar keine Bedeutung haben," weil sie einfach nichts anderes seien, als zufällig eingeschwemmte, auf dem Ausscheidungsweg befindliche Enzyme der Verdauungssäfte. Dieser Einwand ist aber leicht durch viele Tatsachen zu erledigen. Denn erstens sind aus den Organen Fermente zu extrahieren, deren Wirkungsweise der der Verdauungsenzyme überhaupt nicht vergleichbar ist — ich komme auf diese Enzyme noch zu sprechen —; zweitens zeigen aber auch die den „extrazellulären" Verdauungsenzymen ähnlichen „intrazellulären" ihre Eigenarten; so unterscheiden sich z. B. gewisse proteolytische Fermente der Gewebe vom Trypsin des Pankreassaftes dadurch, dass bei der Verdauung, die sie bewirken, die Peptonstufe nicht oder kaum bemerkbar wird, oder sie vermögen z. B. allerlei Peptide, wie das *dl*-Leucylglycin oder das Glycylglycin zu hydrolysieren, die das Trypsin nicht zu spalten vermag. Es kann also gar nicht zweifelhaft sein, dass die intrazellulären Enzyme ihre selbständige Bedeutung für den Stoffwechsel besitzen.

Und in der Tat ist das heute bekannte Register der in einem einzelnen Organ sich abspielenden Fermentwirkungen von einer solchen Reichhaltigkeit, dass die Vorstellung nicht zu gewagt ist, dass durch geeignete Kombination der Fermente die ganze Fülle mannigfacher che-

[1]) Neumeister, Betrachtungen über das Wesen der Lebenserscheinungen. Jena 1903; besonders S. 72 ff.

mischer Reaktionen, welche ein Organ in bestimmter Richtung kennzeichnen, hervorgerufen werden kann. Auf die Art dieses Zusammenwirkens wird nachher noch genauer eingegangen werden. Zum Beleg der Reichhaltigkeit der Gewebe an Enzymen erwähne ich nur, dass nach einer Zusammenstellung, die Hofmeister[1]) vor einiger Zeit gab, in der Leber an Enzymen enthalten sind: eine Protease, eine Nuklease, eine Desamidase, ein Labferment, ein Fibrinferment, eine Lipase, eine Amylase, eine Maltase sowie oxydierende Fermente. Dazu kommen nach neueren Untersuchungen mindestens noch eine Arginase, eine Purinamidase, eine Xanthinoxydase, eine Urikase, eine Kreatase, eine Glykosidase und ein glykolytisches Ferment. Man darf wohl mit Hofmeister aus dem homogenen Aufbau der Leber und dem Mangel irgend einer deutlichen funktionellen Differenzierung der einzelnen Leberabschnitte folgern, dass alle Leberzellen gleichartig funktionieren; dann hätten wir also alle die genannten Fermente in jede einzelne Zelle hineinzuverlagern. Die Spaltungen, welche durch diese Fermente herbeigeführt werden können, gehen aber weit über das hinaus, was als Effekt der Verdauung durch die Verdauungssäfte bekannt ist. Denn der Abbau des Eiweisses z. B. macht nicht etwa bei den Produkten der Einwirkung der proteolytischen Zellfermente, bei den Aminosäuren Halt; vielmehr wird durch Lebersaft und andere Organinhalte noch der fest gebundene Stickstoff der Aminosäuren gelockert und zu Amidstickstoff verwandelt, aus künstlich zugesetzten Amiden macht der Lebersaft ferner Ammoniak frei, aus dem dem Eiweissabbau oft so reichlich entspringenden Arginin spaltet die Arginase Harnstoff ab. Die fermentative Spaltung der Kohlehydrate bleibt nicht, wie bei der intestinalen Verdauung, bei den Monosacchariden stehen, sondern die Zucker werden durch eine Serie von Fermenten im Prozess der „Glykolyse“ abgebaut. Die Nukleine werden nicht bloss hydrolysiert; sondern die frei gewordenen Aminopurine werden durch die Purinamidase desamidiert, Hypoxanthin und Xanthin durch die Xanthinoxydase in Harnsäure verwandelt und diese durch die Urikase weiter gespalten.

Indessen ist auf die speziellen Wirkungen der Fermente hier nicht weiter einzugehen; denn es kam ja nur darauf an, zu zeigen, dass die destruierenden Stoffwechselreaktionen nicht an eine komplizierte Lebenseinheit, nicht an das unteilbare rätselhafte Ganze der lebenden Zelle gebunden zu denken sind, sondern offenbar aus dem Zusammenwirken isolierbarer Fermente resul-

[1]) F. Hofmeister, Die chemische Organisation der Zelle. Ein Vortrag. Naturwissenschaftl. Rundschau 1901, 581.

tieren können. Und das gleiche kann für die synthetisierenden Vorgänge angenommen werden.

Das Zusammenwirken mehrerer Fermente. Untersuchen wir nun die Art dieses Zusammenwirkens der Fermente etwas genauer: Hofmeister weist in dem vorher zitierten inhaltsreichen Vortrag darauf hin, dass die Vorstellung, alle in einer Zelle enthaltenen Enzyme seien in dem gleichen Reaktionsgemisch durcheinander gemengt enthalten, zu Schwierigkeiten führen kann. Denn wenn man berücksichtigt, dass in einem und demselben homogen gebauten Organ oft Oxydationen und Reduktionen, Reaktionen mit Wasseraufnahme und mit Wasserentzug nebeneinander herlaufen, so scheint es, als müssten die gegensätzlichen Prozesse einander stören. Noch weniger befriedigt die Annahme eines Enzymgemenges vielleicht, wenn man beachtet, dass gewisse komplizierte Produkte der Zellarbeit wohl nur durch eine ganze Kette sich aneinander anschliessender Reaktionen gebildet werden können, welche in einer ganz bestimmten Reihenfolge durchlaufen werden müssen; denn die Einhaltung dieser allein möglichen Reihenfolge in der Tätigkeit der beteiligten Enzyme scheint wiederum in dem regellosen Gemisch kaum garantiert. Hofmeister neigt deshalb zu der Annahme einer räumlichen Trennung der einzelnen Fermentreaktionen innerhalb jeder einzelnen Zelle, welcher er eine bestimmte „chemische Organisation" zuschreibt. Wir werden gleich sehen, dass diese Vorstellung manches für sich hat. Immerhin wird man einerseits stets im Auge zu behalten haben, dass auch in einem komplizierten Reaktionsgemisch durch „Reaktionskoppelung"[1]) (S. 765) die Prozesse bestimmte Richtungen erhalten können, und dass Reaktionsverkettungen mit bestimmter zeitlicher Reihenfolge der einzelnen Reaktionen auch durch das Prinzip der Reaktion mit Folgereaktion und durch die Spezifität der Fermentwirkungen gewährleistet sein können; andererseits dürfte das bisher recht dürftige Studium des Zusammenwirkens mehrerer Fermente hier noch aufklärend wirken. Jedenfalls kann man heute schon sagen, dass die einzelnen Fermenteinflüsse sich durchaus nicht immer, gemäss dem Koexistenzprinzip von Ostwald, unabhängig voneinander zur Geltung bringen. Wenn man z. B. zwei Fermente von ähnlicher Wirkung, etwa zwei Fermente, welche einen Oxydationsvorgang beschleunigen, gleichzeitig wirken lässt, so addiert sich nicht etwa ihre Wirkung einfach, sondern der Effekt kann auch grösser oder auch kleiner als der durch Summierung der Einzelwirkungen berechnete Effekt sein. Bei der Oxydation

[1]) Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 248 (1900); Schilow, ebenda **42**, 641 (1903).

von HJ durch H_2O_2 unter dem Einfluss zweier Katalysatoren erhält man z. B. nach Brode[1]) folgende Reaktionsgeschwindigkeiten:

Katalysatoren	Geschwindigkeiten		Katalysatoren	Geschwindigkeiten	
	beobachtet	berechnet		beobachtet	berechnet
$FeSO_4 + H_2MoO_4$	321	314	$FeSO_4 + CuSO_4$	1590	315
$H_2MoO_4 + CuSO_4$	250	247	$H_2SO_4 + H_2WoO_4$	370	275
$H_2MoO_4 + H_2WoO_4$	516	493	$H_2SO_4 + H_2MoO_4$	376	301
$H_2WoO_4 + CuSO_4$	300	294	$H_2WoO_4 + FeSO_4$	270	369

Man sieht, wie in den vier ersten Fällen die Wirkungen rein additiv sind, wie aber in den drei nächsten Fällen die Katalysatoren einander verstärken, im letzten Fall dagegen schwächen. Von noch grösserem Interesse für die uns beschäftigenden Fragen wären natürlich Versuche über die gleichzeitige Aktion zweier Enzyme bei zwei gleichzeitig verlaufenden Reaktionen. Hierüber fehlen aber noch fast alle Erfahrungen. Nur von Burian[2]) ist eine interessante Studie über die gleichzeitige Oxydation von Xanthin zu Harnsäure durch Xanthinoxydase und die weitere Zerstörung dieser durch die Urikase veröffentlicht worden, die mir als erster Ansatz zur quantitativen Messung eines etwas komplizierteren Stoffwechselprozesses von grossem Interesse zu sein scheint. Burian findet, dass die Geschwindigkeit der Xanthinumwandlung wie die der Harnsäureumwandlung durch die Gleichung der monomolekularen Reaktion zum Ausdruck gebracht werden kann. Hat man nun zu Beginn eines Versuches im Reaktionsgemisch neben den zwei Enzymen das Xanthin in der Konzentration a, die Harnsäure in der Konzentration b, und sind nach der Zeit t x Mole Harnsäure aus Xanthin gebildet und y Mole Harnsäure zersetzt, so muss bei gegenseitig ungestörter Betätigung der Fermente die Änderung der Harnsäurekonzentration im Verlauf des ganzen Prozesses durch die Gleichung:

$$\frac{d(x-y)}{dt} = k_1(a_t - x) - k_2(b + x - y)$$

gegeben sein, die Harnsäurekonzentration muss ein Maximum erreicht haben, wenn:

$$k_1(a - x) = k_2(b + x - y)$$

[1]) Brode, Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 257 (1901). Siehe auch: Bredig u. Brown, ebenda **46**, 519 (1903).

[2]) Burian, Zeitschr. f. physiol. Chemie **43**, 497 (1905).

geworden ist, und Höhe und Zeit dieses Maximums müssen sich im voraus berechnen lassen, wenn k_1 und k_2 bekannt sind. In der Tat ergaben die Versuche, dass sich die Vorgänge im Reaktionsgemisch den Gleichungen gut anschlossen.

Räumliche Trennung einzelner Fermente durch die chemische Organisation der Zelle. Ich komme nun auf die erwähnten Vorstellungen von Hofmeister über die chemische Organisation der Zelle zurück, welche eine eventuell für den Reaktionsbetrieb zweckmässige räumliche Trennung der einzelnen Enzymleistungen ermöglichen würde. Hofmeister vindiziert nämlich der Wabenstruktur des Protoplasmas (S. 316) eine eigentümliche Rolle; er nimmt an, dass die Hohlräume des Wabensystems die Orte der einzelnen Stoffwechselreaktionen sind, dass hier sich die einzelnen Enzyme in die einzelnen Kammern eingeschlossen finden, die sie nicht verlassen können, weil die aus Kolloiden gebildeten Kammerwände eine Diffusion der kolloiden Fermente in andere Räume im allgemeinen nicht zulassen werden, während die Reaktionsprodukte in alle Teile der Zelle gelangen können. Diese Vorstellung hat also das für sich, dass sie sowohl einer merkwürdigen Architektur des Protoplasmas als auch dem kolloiden Charakter seiner Fermente einen bestimmten biologischen Wert zuspricht und gleichzeitig bis zu einem gewissen Grade verständlich machen kann, dass der Ablauf des chemischen Geschehens wie durch eine Maschinenstruktur eine normierte Richtung erhält. Denn es ist ja eine landläufige Erfahrung, dass die Verletzung oder gar Zertrümmerung eines lebenden Gewebes chemische Alterationen nach sich zieht. Aber chemische Alterationen sehr verschiedener Art! Es kommt ebenso wohl vor, dass eine der Reaktionen aus der grossen Summe von Reaktionen, welche den Stoffwechsel ausmachen, gesteigert, wie auch, dass eine andere gehemmt und eine dritte von dem Eingriff gar nicht betroffen wird. Eine Steigerung erfährt zum Beispiel die Autolyse bei Zerstörung der Struktur im Zelltod oder durch Narkotikum in den früher genannten Versuchen von Chiari (s. S. 465). Gesteigert wird in hohem Mass der Glykogenabbau durch die Leber, wenn man sie zerquetscht; während z. B. die überlebende Leber vom Frosch im Winter fast gar keinen Glykogenschwund aufweist, wird in kurzer Zeit der grösste Teil des Glykogens abgebaut, sobald man die Leber zerreibt [Grode und Lesser[1])]. Reaktionshemmung durch Zertrümmerung kommt dagegen z. B. bei der alkoholischen Gärung der Hefe vor; der Buchnersche Hefepressaft besitzt nur noch einen

[1]) Grode und Lesser, Zeitschr. f. Biologie **60**, 371 (1913).

geringen Bruchteil der Gärkraft der intakten Hefe. Ferner wird der Sauerstoffverbrauch der Zellen im allgemeinen durch Verletzung oder Zerstörung stark reduziert. Doch kommen hierbei auch Ausnahmen vor, und das führt uns gleich zu einem Beispiel dafür, dass es auch Stoffwechselvorgänge gibt, welche von der Erhaltung der Struktur unabhängig sind; nach O. Warburg und Meyerhof[1]) bleibt z. B. die Atmung unbefruchteter Seeigeleier, im Gegensatz zu der der befruchteten, nach Zerreibung mit Quarzsand zunächst fast unverändert (siehe auch S. 371).

Wie erklären sich nun diese so ganz verschiedenen Folgen?

Betrachten wir vom Standpunkt der Hofmeisterschen Hypothese über die chemische Organisation der Zelle zunächst die Fälle von Reaktionsbeschleunigung durch Störung der Struktur. Wir haben früher (S. 426) gesehen, dass nach den Analysen von Pascucci die Zellstromata zu etwa einem Drittel aus Lipoiden, zu etwa zwei Dritteln aus Eiweisskörpern bestehen. Wenn wir nun annehmen, dass das Stroma die Wände der Waben im Sinn der bekannten Bütschlischen Theorie bildet, so passt die Hofmeistersche Anschauung recht gut für die Erklärung der genannten Beispiele von Beschleunigung; denn wenn z. B. beim Absterben einer Zelle oder durch Narkotika in grösserer Konzentration die Kolloide der Wabenwände ausgeflockt (s. S. 458) oder die lipoiden Anteile derselben durch die Narkotika weggelöst werden (S. 409 und 464), so können nun Eiweiss und autolytisches Ferment in intimen Kontakt treten, nachdem sie vorher wegen ihrer eigenen kolloiden Beschaffenheit und wegen der Wabenwände voneinander getrennt gewesen waren. Aus dem gleichen Grunde könnten in der Leber der Winterfrösche nach den Versuchen von Grode und Lesser kolloides Glykogen und kolloide Diastase getrennt sein und erst durch Zertrümmerung der Zellen zueinander gelangen.

Man kann jedoch gegen diese Vorstellung einen Einwand erheben: es ist durch das Hofmeistersche Laboratorium selbst gezeigt worden, dass Enzyme sowohl, als auch andere hydrophile Kolloide, wie Eiweiss, bis zu einem gewissen Grade innerhalb von kolloiden Systemen, wie Gelatinegallerte, Agar u. a. diffundieren (s. S. 346), so dass an der von Hofmeister supponierten Fähigkeit der kolloiden Wabenwände, Kolloide voneinander getrennt zu halten, gezweifelt werden kann. Freilich kommen verschiedene Umstände in Betracht, welche die Durchlässigkeit der kolloiden Membranen für die Kolloide stark reduzieren können; je grösser der Anteil der Kolloidsubstanz am Aufbau der Membran im Verhältnis

[1]) O. Warburg und Meyerhof, Pflügers Arch. 148, 295 (1912).

zum Quellungswasser, umso weniger durchlässig ist die Membran; ferner spielt die elektrische Ladung der Membran eine Rolle (S. 338), mehr oder weniger im Zusammenhang damit ihr Adsorptionsvermögen u. a.; für solche Festlegung von Enzymen und Eiweisskörpern durch Adsorption wurden früher auch schon Beispiele angeführt (S. 220 und 469)[1]). Es ist demnach vielleicht angemessener, die Hofmeistersche Vorstellung von der chemischen Organisation der Zelle in der Richtung zu erweitern, dass die räumliche Trennung der Reaktionsorte nicht bloss durch die Indiffusibilität der Enzyme und anderer Kolloide vermittelt gedacht wird, sondern auch durch Affinitäten mechanischer, elektrischer oder vielleicht auch chemischer Natur, welche z. B. die Enzyme an bestimmten Orten im Innern der Zellen, an bestimmten Stellen der Grenzflächen zwischen Stroma und flüssigem Zellinhalt festhalten. Die Hofmeistersche Vorstellung wäre alsdann auch nicht an die Annahme der strittigen Wabenstruktur des Protoplasmas gebunden (s. S. 316), sondern vertrüge sich gerade so gut mit einer Netzstruktur oder sonst einer Struktur, deren Zerstückelung und Durchmischung der Teile auf jeden Fall die beschriebenen Reaktionssteigerungen zur Folge haben würde.

Wenden wir uns nun den Reaktionshemmungen durch Störung der Struktur zu. Besonders haben in der neueren Zeit Versuche von O. Warburg über die Zellatmung auf den Beweis hingezielt, dass die Grösse des Sauerstoffverbrauchs der Grösse der Strukturentfaltung in den Zellen parallel geht[2]). Ich erinnere an die früher angeführten Daten (S. 394) aus denen zu folgern ist, dass der Sauerstoffverbrauch von Zellen, wie der Seeigeleier, vom Zustand der Plasmahaut, also einem Bestandteil der Zellstruktur, abhängig ist. Diese Versuche waren der Ausgangspunkt für weitere Schlüsse und Versuche; ist die Atmungsgrösse eine Funktion der Struktur-, d. h. der Grenzflächenentfaltung, so muss jede Verkleinerung die Atmungsgrösse herabsetzen, jede Vergrösserung sie steigern. Dem entspricht, dass nach zahlreichen Versuchen von Palladin[3]) bei Pflanzen, von Thunberg[4]) und von Battelli und Stern[5]) bei tierischen Organen die Atmung durch Zertrümmerung

[1]) Siehe zu diesen verschiedenen Einflüssen auch Zangger, Ergebnisse der Physiologie **7**, 99 (1908).

[2]) O. Warburg, die Wirkung der Struktur auf chemische Vorgänge. Jena 1913; Ergebnisse der Physiologie **14**, 253 (1914).

[3]) Palladin, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **47**, 407 (1906).

[4]) Thunberg, Skandinav. Arch. **22**, 406 (1909).

[5]) Battelli und Stern, Biochem. Zeitschr. **21**, 487 (1909); **34**, 263 (1911). Siehe auch S. 459.

der Zellen stark reduziert wird; nach Fletcher und Hopkins[1]) verschwindet in Gegenwart von Sauerstoff die in der Muskelsubstanz gebildete Milchsäure nicht mehr, wie sonst, wenn der Muskel zerschnitten, seine Struktur also mehr oder weniger vernichtet ist; ferner sinkt nach Warburg[2]) der Sauerstoffverbrauch bei den kernhaltigen atmenden Blutkörperchen und befruchteten Seeigeleiern auf einen umso kleineren Rest ab, je vollständiger die Zellen durch Quarzsand oder sonst mechanisch zermalmt werden. Wenn man dagegen in einem Brei scharf zusammenzentrifugierter kernhaltiger Blutkörperchen durch Gefrieren und Wiederauftauen Hämolyse erzeugt, so sinkt nach Warburg[3]) die Atmung überhaupt nicht (siehe auch S. 371), weil die Struktur bei dieser Art der Zellzerstörung nicht mit vernichtet wird, nur gröbere Einrisse erleidet. Andererseits spricht nach Warburg für die Bedeutung der Strukturentfaltung, dass beim Seeigelei nach der Befruchtung mit der Furchung die Atmung enorm in die Höhe schnellt (s. S. 196 und 543). — Sucht man nach einer Erklärung für diese Zusammenhänge, so liegt die Beziehung zu den Adsorptionskatalysen (S. 705) natürlich nahe, eine Deutung durch Adsorption ist auch besonders durch die früher erwähnten Narkosestudien von Warburg nahe gelegt (s. S. 468).

Wir kommen hiernach also zu der Feststellung, dass die Zerstörung der Struktur als Adsorptionsort einerseits Stoffwechselreaktionen beschleunigt, andererseits hemmt. Der Widerspruch, der darin liegt, ist nur ein scheinbarer. Wären sämtliche Enzymreaktionen Adsorptionskatalysen, dann müsste an Stelle der Beschleunigung, welche in den vorher genannten Fällen infolge von Störung der Struktur zustande kommt, Verlangsamung oder totale Hemmung treten, sobald jeder Rest von Struktur, von Zweiphasigkeit, durch molekulare Zertrümmerung der Zellen aufgehoben würde. Zu dieser Annahme liegt aber kein Grund vor. Im Gegenteil kennt man die intrazellulären Fermente in erster Linie aus ihren Wirkungen in Extrakten aus den Zellen, also in Lösungen, und es ist sogar gezeigt worden, dass die Anheftung eines Enzyms an eine Oberfläche, wie etwa die Adsorption der Invertase an kolloides Eisenhydroxyd, keine Steigerung der fermentativen Fähigkeit durch die Schaffung einer zur Oberflächenkonzentrierung geeigneten Grenzfläche zur Folge hat[4]), oder dass sogar in zahlreichen Fällen durch

---

[1]) Fletcher u. Hopkins, Journ. of physiology **35**, 247 (1907).
[2]) O. Warburg, Pflügers Archiv **145**, 277 (1912).
[3]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **70**, 413 (1911).
[4]) Meyerhof, Pflügers Archiv **157**, 251 (1914). Siehe auch S. 469.

Adsorption das Ferment gelähmt wird[1]), um wieder aktiv zu werden, wenn es durch andere oberflächenaktive Stoffe, wie z. B. Saponin, von der Oberfläche ab in die Lösung zurückgedrängt wird[2]).

Man sieht aus alledem, dass von einer einheitlichen Theorie der Wirkung der Struktur auf den Stoffwechsel nicht die Rede sein kann.

Periodische Katalysen. Wenn es innerhalb der Zellen Grenzflächen gibt, an denen chemische Reaktionen ablaufen, so darf die Vermutung geäussert werden, dass der automatisch-rhythmische Ablauf mancher Leistungen, wie etwa der Rhythmus des Atemzentrums oder der Rhythmus des Herzens damit in Zusammenhang steht[3]). Es ist nämlich schon öfter beobachtet worden, dass in heterogenen Systemen und nur in solchen periodisch verlaufende Vorgänge zu beobachten sind, wie etwa periodische Bewegungen der Grenzfläche, periodisch zu- und abnehmende Auflösung der einen Phase in der anderen, oder periodisch wechselnde elektromotorische Kräfte zwischen den beiden Phasen; alle diese Erscheinungen sind mit chemischen Veränderungen der Grenzschicht und dadurch wechselnden Oberflächenspannungen in Zusammenhang zu bringen, welche dann eventuell Bewegungen auslösen, die die Kontinuität der chemischen Einwirkungen zeitweilig aufheben[4]). Für das uns augenblicklich beschäftigende Thema ist wohl am interessantesten ein von Bredig, Weinmayr und Wilke[5]) beobachteter Fall von periodischer Katalyse, welcher vielleicht als ein Modell für einen enzymatischen Prozess in einem heterogenen System von der eben erwähnten, für die Zelle angenommenen Art aufgefasst werden kann. Wenn man nämlich eine Quecksilberfläche mit neutraler, bzw. ganz schwach alkalischer Wasserstoffperoxydlösung überschichtet, so steigen, oft viele Stunden lang, von der Kontaktfläche die Sauerstoffbläschen in deutlichem, regelmässigem Rhythmus auf, dessen Tempo durch verschiedene Faktoren, wie Temperatur, Säure und Alkali, Salze, Alkohole, verschiedenartig beeinflusst werden kann. Der gleichmässige Wechsel der Gasentwicklung ist leicht zu registrieren; man

[1]) Siehe besonders Hedin, Biochem. Journ. **1**, 484 (1906); Zeitschr. f. physiolog. Chemie **60**, 364 (1909).

[2]) Jahnson-Blom (unter Hedin), Zeitschr. f. physiolog. Chemie **82**, 178 (1913).

[3]) Über das weit verbreitete Vorkommen rhythmischer Vorgänge in den Organismen s. F. W. Fröhlich, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **13**, 1 (1911).

[4]) Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 33 u. 204 (1900); Quincke, Wied. Ann. **35**, 614 (1888); Bernstein, Pflügers Arch. **80**, 628 (1900).

[5]) Bredig u. Weinmayr, Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 602 (1903); Bredig u. Wilke, Verhandl. d. naturhist.-mediz. Vereins zu Heidelberg N. F. **8**, 165 (1904); Bredig, Biochem. Zeitschr. **6**, 283 (1907).

erhält dann Kurven, welche mehr oder minder an die bekannten Registrierungen physiologischer Phänomene erinnern; ich gebe als Beispiele die zwei Kurven der Fig. 72.

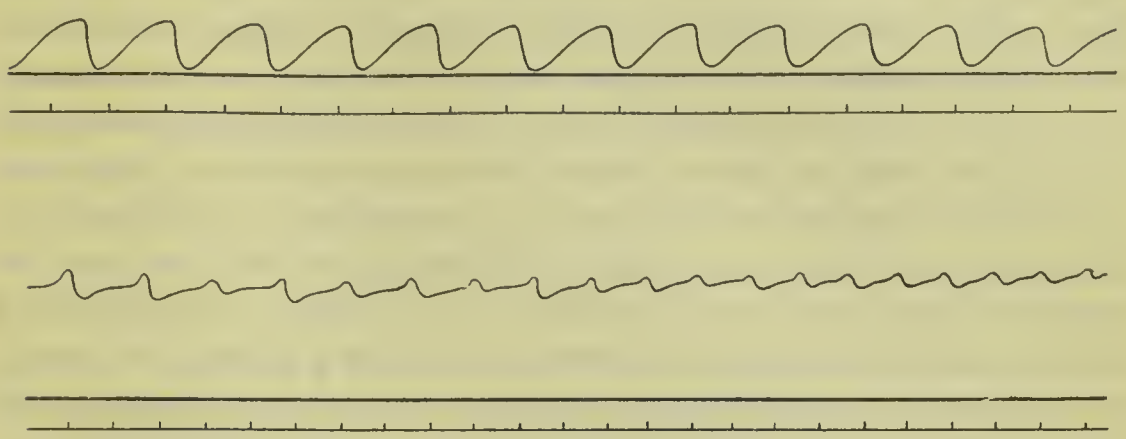


Fig. 72.

Selbstregulation. Auch die regulatorischen Fähigkeiten der lebenden Protoplasten werden, wie schon gesagt wurde, bei Berücksichtigung der intrazellulären Betätigung der Fermente etwas verständlicher. Wir haben früher (S. 672 und 722) erfahren, dass häufig die Enzyme durch die Produkte ihrer eigenen katalytischen Leistung geschwächt, bzw. ausgeschaltet werden, und dass das oft in reversibler Weise geschieht. Das Emulsin z. B., durch welches Salicin in Saligenin und Traubenzucker gespalten wird, hemmt sich selbst durch seine Tätigkeit und erlangt erst seine ursprünglichen Fähigkeiten wieder, wenn die Spaltprodukte aus dem Reaktionsgemisch entfernt sind. So können wir uns wohl auch vorstellen, dass, wenn einmal vom wechselnd zusammengesetzten Medium her der Zelle ein Überschuss von spaltbarem Material zugeführt wird, die Zersetzungsprodukte im Innern der Zelle von selbst die die Norm übersteigende Spaltung einschränken; das intrazelluläre Enzym wird ausgeschaltet, bis die Zersetzungsprodukte mit Hilfe eines zweiten Enzyms in einer zweiten Reaktion, in der sie nun nicht mehr Reaktionsprodukt, sondern Ausgangsmaterial sind, verbraucht sind. Dann erst setzt die erste Spaltung von neuem ein. Bis dahin ist aber auch die Zufuhr vom Zellmedium her verlangsamt worden; denn indem das erste Enzym seine Tätigkeit mehr und mehr einstellte, stieg die Konzentration des dem Medium entstammenden Stoffes im Protoplasma, damit flachte sich das Konzentrationsgefälle ab, und der osmotische Antrieb zum Nachschub von aussen her verringerte sich.

So mögen manche der charakteristischen regulatorischen Vorgänge

aufzufassen sein, wie etwa die folgenden von Pfeffer und Hansteen[1]) beobachteten Erscheinungen: Der Abbau der im Endosperm vieler Pflanzensamen gespeicherten Stärke zu löslichen Produkten wird durch den Bedarf der wachsenden Keimpflanze an Kohlehydraten reguliert; denn sistiert man künstlich die Entwicklung der Pflanze, so hört auch der Stärkeverbrauch im Endosperm auf. Es lässt sich nun wahrscheinlich machen, dass die Anhäufung des bei der Stärkespaltung entstehenden und von dem in seiner Bildung gehemmten Keimling nicht mehr verarbeiteten Zuckers die Ursache für den Stillstand des Abbaues im Endosperm ist. Wenn man nämlich das Endosperm von Zea Mais oder Hordeum vulgare isoliert und an Stelle des Schildchens ein Gipssäulchen anbringt, auf welches das Endosperm nun zu liegen kommt, so schreitet der Stärkeabbau im Endosperm entweder fort, oder er bleibt alsbald stehen, je nachdem ob man das Säulchen in ein grosses oder in ein winziges Quantum Wasser hineinstellt. Im ersten Fall diffundiert der sich im Endosperm bildende Zucker durch das poröse Säulchen in die reichliche Wassermenge, und seine Konzentration an der Berührungsstelle des Säulchens mit dem Endosperm bleibt dauernd niedrig, als würde der Zucker fort und fort in dem sonst statt des Säulchens angelagerten Keimling verbraucht; im zweiten Fall dagegen steigt die Konzentration des Spaltproduktes mehr und mehr, und der normale, wohl sicherlich enzymatische Abbau wird dadurch gehemmt[2]).

In diese Rubrik von Erscheinungen mögen auch manche Beobachtungen über den Stoffwechsel von Tieren fallen. So betrachtet Lichtwitz[3]) die einige Tage andauernde Zunahme in der Ausscheidung von Ammoniak und Aminosäuren, die Abnahme in der Ausscheidung von Harnstoff, die bei Mensch und Hund nach einmaliger Zufuhr einer grossen Dose von Harnstoff zu beobachten ist, als die Folge einer zeit-

---

[1]) Pfeffer u. Hansteen, Ber. über d. Verhandl. d. Gesellsch. d. Wissensch. in Leipzig **45**, 421 (1893).

[2]) Overton machte die Beobachtung, dass, wenn man eine Pflanzenzelle plasmolysiert, in welcher sich stärkehaltige Chromatophoren befinden, man manchmal eine Neubildung von Stärke beobachten kann [Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich **44**, 132 (1899)]. Offenbar führt hier die Konzentrierung der Stärkespaltungsprodukte durch die Plasmolyse zur Synthese. Entsprechend fand Butkewitsch, dass in Rinden von grossem Amylasegehalt im Frühjahr, wo sonst energische Stärkelösung stattfindet, Stärkeneubildung eintritt, wenn man die Rinden in Traubenzuckerlösung taucht [Biochem. Zeitschr. **10**, 314 (1908)].

[3]) Lichtwitz, Verhandl. d. d. Kongr. f. inn. Mediz. 1911, 534; Zeitschr. f. physiolog. Chem. **77**, 402 (1912), auch **78**, 128 (1912).

weiligen Schädigung der regulären Harnstoffsynthese, und Weintraud[1]) und E. Frank[2]) sind der Ansicht, dass die Purine von verfütterter Nukleinsäure bei Hund und Schwein im Gegensatz zum Menschen deshalb quantitativ in Harnsäure übergehen, weil jene die gebildete Harnsäure grösstenteils in Allantoin weiterverwandeln können, während bei diesem das nicht geschieht und die nach der Nukleinsäurezufuhr reichlich entstehende Harnsäure die weitere Bildung durch Fermenthemmung verhindert; daher steigt nach E. Frank beim Menschen die Fähigkeit, die Nukleinsäure in Harnsäure überzuführen, wenn die letztere durch Medikamente (Atophan) ausgeschwemmt wird.

Die Selbstregulation des Stoffwechsels durch die Protoplasten lässt sich aber auch noch in einer anderen Weise mit ihrem Enzymgehalt in Zusammenhang bringen. Man hat gewiss damit zu rechnen, dass manche Ausgangsstoffe oder auch Zerfallsprodukte die häufig in die Zellen eingeschlossenen unwirksamen Fermentvorstufen, die Zymogene, selbst aktivieren, und zwar je nach ihrer Konzentration in wechselnden Mengen.

Wir sehen also, dass Zahl, Masse und Eigenschaften der Fermente uns nicht bloss die Mannigfaltigkeit und die Intensität des Geschehens im Zellinnern, sondern auch das bedeutungsvolle Faktum etwas verständlicher machen können, dass bei einer Störung des in der Norm bestehenden Gleichmasses in der Protoplasmazusammensetzung die Geschwindigkeit dieser oder jener Reaktion so gehemmt oder beschleunigt werden kann, dass der ursprüngliche Zustand sich automatisch wieder einstellt. —

Arbeitsfähigkeit chemischer Systeme. Diesen interessanten Zustand des dynamischen Gleichgewichtes, welcher sich im lebenden Protoplasma dauernd erhält, wollen wir nun noch von einer anderen Seite her betrachten. Ein chemisches System, welches, wie eben das Protoplasma, wenigstens im Idealfall konstant zusammengesetzt ist, wird man im allgemeinen zunächst als ein in Ruhelage oder im echten Gleichgewicht befindliches System ansehen. Die echten chemischen Gleichgewichte sind aber stets dadurch ausgezeichnet, dass sie unfähig sind, Arbeit zu leisten. Es muss erst eine Verschiebung des Systems aus der Gleichgewichtslage heraus vorgenommen werden, ehe — unter Rückkehr in den stabilen Zustand — das System Arbeitsfähigkeit erlangt. Beispielsweise muss, etwa mit Hilfe des elektrolysierenden Stromes,

---

[1]) Weintraud, Verhandl. d. d. Kongr. f. inn. Mediz. 1911.

[2]) E. Frank, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 68, 349 (1912).

der Gleichgewichtszustand Wasser des Systems ($H_2 + O_2$) aufgehoben werden, damit aus dem System Arbeit in Gestalt eines Polarisationsstromes bezogen werden kann. Im Gegensatz hierzu ist das dynamische Gleichgewicht der Organismen stets arbeitsfähig; es ist vergleichbar etwa einer Dampfmaschine, welche durch irgendeine Selbstregulation andauernd die gleiche Kohlenmenge in sich aufnimmt und verbrennt, also auch stets denselben Inhalt hat, und dabei doch zu Leistungen befähigt ist, oder vergleichbar einem Wasserfall, in dem in gleichen Zeiten annähernd gleiche Mengen fallenden Wassers ihren Energiegehalt abgeben.

Es verlohnt sich nun vielleicht, die allgemeinen Bedingungen der Arbeitsfähigkeit in chemischen Systemen hier etwas eingehender zu betrachten, um über die Arbeitsfähigkeit des ja gleichfalls den chemischen Systemen angehörenden Organismus, über deren Begriff vielfach Unklarheiten bestehen, ein Urteil zu gewinnen.

Wenn man in einem Gefäss eine chemische Reaktion verlaufen lässt, so wird fast immer eine Änderung des thermischen Verhaltens der Reaktionsmischung dabei zu beobachten sein; gewöhnlich wird Wärme gebildet, wir sagen: die Reaktion verläuft mit positiver Wärmetönung oder exotherm; in selteneren Fällen wird auch Wärme gebunden, die Reaktion verläuft mit negativer Wärmetönung oder endotherm. Wenn man z. B. einen Zinkstab in eine Kupfersulfatlösung eintaucht, so löst sich Zink auf, und Kupfer wird abgeschieden, gleichzeitig entstehen pro Grammäquivalent Umsatz ca. 26000 Grammkalorien. Nun lässt sich aber, wenigstens prinzipiell, jede Umwandlung chemischer Energie durch besondere Anordnungen so vornehmen, dass neben oder an Stelle des thermischen Effektes der Reaktion Arbeit auftritt; die eben genannte Reaktion $Zn + CuSO_4 = Cu + ZnSO_4$ spielt sich ja z. B. im Daniell-Element ab, und dieses liefert Arbeit in Form von elektrischer Energie, welche beliebig in eine mechanische Energie oder in Wärmeenergie oder in Lichtenergie umgewandelt werden kann. Wegen dieser freien Verfügbarkeit zu allerlei Verwandlungen spricht man auch vom Auftreten von „freier Energie“ (Helmholtz). Jeder freiwillige, d. h. von selbst verlaufende chemische Vorgang kann also so geleitet werden, dass er mit Abgabe freier Energie verbunden ist, und zwar zeigt es sich, dass das Maximum an freier Energie, die grösstmögliche Arbeitsleistung, dann erzielt wird, wenn der Vorgang in jedem Moment reversibel geleitet, d. h. so geleitet wird, dass er in jedem Moment in energetischer Hinsicht umgekehrt werden kann. Man bezeichnet diesen Satz,

welcher die Bedingungen für das Auftreten von freier Energie präzisiert, als zweiten Hauptsatz der Thermodynamik. Zu solchen relativ seltenen, reversibel funktionierenden Vorrichtungen, mit denen die maximale freie Energie gewonnen wird, gehört z. B. gerade die Daniellkette, welche sich ja, wie wir früher (S. 161) sahen, aus vollkommen reversiblen Elektroden zusammensetzt.

Nun tritt, wie gesagt, auch bei reversibler Leitung neben der freien Energie gewöhnlich bei den freiwilligen Vorgängen auch noch ein — positiver oder negativer — Wärmeeffekt auf; nach dem ersten Hauptsatz, welcher die Unzerstörbarkeit der Energie aussagt, lässt sich daher die Gesamtheit der Energiewandlungen bei einem freiwilligen reversiblen Prozess durch die Gleichung:

$$U = A + Q$$

darstellen, wenn man mit U die den Vorgang begleitende Abnahme der Gesamtenergie des chemischen Systems, mit A die freie Energie, mit Q die „gebundene Energie“ (Helmholtz), d. h. die auch bei reversibler Leitung neben A gebildete Wärme bezeichnet (siehe auch S. 580). Dabei ist zu beachten, dass A stets positiv ist, dass Q auch negativ sein kann, und dass, wenn $-Q$ einen grösseren Wert annimmt als A, auch U negativ wird, d. h. der Vorgang verläuft unter Aufnahme von Energie, also mit negativer Wärmetönung.

Verwandlung von Wärme in Arbeit. Wichtiger als diese Formulierung des ersten Hauptsatzes ist hier für uns diejenige des zweiten, welcher von der Arbeitsfähigkeit sich verändernder Systeme handelt. Für den populärsten, in unseren Dampfmaschinen realisierten Fall, dass die Wärme, welche durch eine nicht reversibel geleitete Verbrennung (von Kohle, Benzin usw.) entstanden ist, Arbeit leistet, indem der erwärmte Dampf sich ausdehnt und dabei abkühlt, gilt die Gleichung:

$$dA = -Q\frac{dT}{T},$$

welche besagt, dass die maximale freie Energie dA, welche die aufgenommene Wärmemenge $-Q$ bei reversibler Betätigung des sich ausdehnenden Dampfes zu liefern vermag, durch den Bruchteil $\frac{dT}{T}$ von $-Q$ angegeben ist, wenn die Abkühlung von $T + dT$ auf T zustande kommt. Durch Kombination der Formeln für die beiden Hauptsätze erhält man die Gleichung von Helmholtz:

$$A = U + T\frac{dA}{dT},$$

aus welcher die Abhängigkeit der freien Energie von der absoluten Temperatur hervorgeht; wir verwendeten diese Gleichung schon früher bei Besprechung der Bernsteinschen Membrantheorie (S. 580).

Verwandlung von chemischer Energie in Arbeit. Jedoch, da es ganz und gar unwahrscheinlich ist, dass die Arbeitsleistungen, welche ein Organismus vollzieht, durch solche indirekte Ausnutzung der in den Nahrungsstoffen zugeführten chemischen Energie zustande kommen, indem durch irreversible Zersetzung die gesamte disponible Energie zuerst in Wärme übergeführt und diese dann erst zur Gewinnung von Arbeit verwendet wird (s. S. 756), so haben wir weiter den wichtigen Fall zu untersuchen, dass, ähnlich wie im Daniell-Element, der chemische Vorgang direkt Arbeit liefert. Wir wählen dazu ein möglichst einfaches Beispiel einer reversiblen Reaktion. Ein Stoff a wandele sich in einen Stoff b um nach der Reaktionsgleichung:

$$a \rightleftarrows b$$

Im Gleichgewichtszustand sei $\frac{[b]}{[a]} = k$.

Nun sollen aber in dem Reaktionssystem, das wir betrachten, a und b nicht in diesen Gleichgewichtskonzentrationen enthalten sein, sondern in den Konzentrationen $[a]'$ und $[b]'$, und es erhebt sich die Frage: Wie gross ist die maximale freie Energie, wenn sich 1 Mol a von der Konzentration $[a]'$ in 1 Mol b von der Konzentration $[b]'$ umwandelt? Die Lösung dieser Aufgabe gestaltet sich nach van't Hoff am einfachsten, wenn man die Umwandlung durch das im Gleichgewicht $\frac{[b]}{[a]} = k$ befindliche System, das ebenfalls gegeben ist, hindurch erfolgen lässt, doch so, dass dessen Konzentrationen $[a]$ und $[b]$ dabei keine Änderungen erfahren; das wird dann der Fall sein, wenn in jedem Moment gleiche Mengen von a eingeführt, wie von b entfernt werden, vorausgesetzt, dass die Umwandlungsgeschwindigkeit gross ist.

Wenn sich ein Mol a von der Konzentration $[a]'$ bei der Konzentration $[a]$ umwandeln soll, so muss es auf diese Konzentration gebracht werden; dabei kann bei isothermer reversibler Leitung die Arbeit $RT\ln\frac{[a]'}{[a]}$ gewonnen werden (S. 156). Während dann a in das im Gleichgewicht befindliche System eingeführt wird und sich umwandelt, wird

die äquivalente Menge von einem Mol b bei der Konzentration $[b]$ dem System entzogen und auf die Konzentration $[b]'$ gebracht; der maximale Arbeitsgewinn ist dabei $RT \ln \frac{[b]}{[b]'}$. Damit ist die Aufgabe gelöst, es ist ein Mol a von der Konzentration $[a]'$ in ein Mol b von der Konzentration $[b]'$ umgewandelt worden; der gesamte Arbeitsgewinn beträgt:

$$A = RT \ln \frac{[a]'}{[a]} + RT \ln \frac{[b]}{[b]'} = RT \left(\ln \frac{[a]'}{[a]} - \ln \frac{[b]'}{[b]} \right)$$

oder, wenn man das Verhältnis $\frac{[b]'}{[a]}$ mit x bezeichnet:

$$A = RT (\ln k - \ln x) = RT \ln \frac{k}{x}.$$

Diese wichtige von van't Hoff gefundene Formel besagt, dass die maximale Arbeit, welche bei der freiwilligen chemischen Umwandlung bestimmter Mengen von Stoffen bei einer bestimmten Temperatur gewonnen werden kann, umso grösser ist, je weiter das Reaktionssystem vom Gleichgewichtszustand entfernt ist. Das heisst also: durch die Umwandlung einer und derselben Menge eines Stoffes in einen anderen wird bei günstigster Ausnutzung des Vorganges keineswegs stets die gleiche Arbeitsmenge disponibel; vielmehr variiert diese in weiten Grenzen, und sie wird im Gleichgewicht sogar gleich Null; denn die van't Hoffsche Formel besagt ja, dass, wenn $x = k$ wird, A den Wert 0 erreicht. Im Gleichgewicht ist aber auch die Tendenz zur Umwandlung, die treibende Kraft der Reaktion, oder, wie man in Analogie zu dem Spezialfall der chemischen Reaktion im galvanischen Element sagt, „das chemische Potential" Null geworden, während sie umso grösser ist, je weiter das System von der Ruhelage entfernt ist; die freie Energie ist also ein Mass der chemischen Affinität.

Gewöhnlich wird die Gleichung von van't Hoff in der Form:

$$A = RT \ln k$$

geschrieben, indem die im Reaktionssystem vorhandenen Konzentrationen (a', b') willkürlich gleich 1 gesetzt werden.

Arbeitsfähigkeit eines galvanischen Elementes. Wir wollen nun zunächst die theoretisch gewonnene Gleichung von van't Hoff auf ihre Richtigkeit prüfen; dazu bedarf es einer Maschinerie, in welcher der arbeitliefernde chemische Vorgang reversibel geleitet werden kann, so

dass die maximale freie Energie gewonnen wird. Als solch eine Maschine eignet sich am besten ein reversibles galvanisches Element. Die van't Hoffsche Gleichung lautet dann:

$$A = \pi F = RT \ln \frac{k}{x},$$

wenn π die elektromotorische Kraft, F 96540 Coulomb (S. 99) bedeutet; es ist also:

$$\pi = \frac{RT}{F} \ln \frac{k}{x} = \frac{RT}{0{\cdot}4343\, F} \log \frac{k}{x}.$$

π muss sich also im voraus berechnen lassen, wenn man eine reversible Ionenreaktion in einem Element ablaufen lässt, und wenn man das Verhältnis k der miteinander reagierenden Ionen im Gleichgewichtszustand und das Verhältnis x der in der Kette entstehenden zu den verschwindenden Ionen kennt.

Als Beispiel diene die von Knüpffer[1]) untersuchte Reaktion:

$$TlCl + KCNS \rightleftarrows TlCNS + KCl.$$

Thalliumchlorür und Thalliumrhodanür sind schwer lösliche Salze; schüttelt man das eine von ihnen, $TlCl$, mit $KCNS$, so bildet sich unlösliches $TlCNS$, und Cl^- geht in Lösung, bis ein bestimmtes Gleichgewicht zwischen Cl^- und CNS^- erreicht ist; schüttelt man umgekehrt $TlCNS$ mit KCl, so verschwindet Cl^-, und CNS^- geht in Lösung, bis wiederum dasselbe Ionengleichgewicht erreicht ist. Diesen Vorgang des Verschwindens und Auftretens der beiden Ionensorten kann man nun zur Leistung von elektrischer Arbeit ausnutzen, wenn man eine Kette folgender Form aufbaut:

$$Tl\text{-Amalgam} \mid TlCl_{fest} \mid c_1 KCl \mid c_2 KCNS \mid TlCNS_{fest} \mid Tl\text{-Amalgam}.$$

Das Thalliumamalgam funktioniert beim Kontakt mit einer Lösung, welche Thalliumionen enthält, wie eine Elektrode aus reinem Thallium. Je nach dem Verhältnis der Konzentrationen von Cl^- und CNS^- kann nun die Kette im einen oder anderen Sinn funktionieren; wir wollen ihre elektromotorische Kraft mit Pluszeichen angeben, wenn die Kette in der Richtung des positiven Stromes von rechts nach links, also mit Entstehen von Cl^- und Verschwinden von CNS^-, arbeitet; die entgegengesetzte Betätigung kennzeichnen wir dann durch Minuszeichen.

Es sind nun von Knüpffer zwei Ketten untersucht; in der einen lag das willkürlich gewählte Verhältnis $x_1 = \frac{[Cl]'}{[CNS]'}$ zwischen 1·50 und 1·55; in der anderen betrug dieses Verhältnis x_2 0·83—0·84. Aus Gründen, welche weiterhin ersichtlich werden, wurden die Ketten bei drei verschiedenen Temperaturen gemessen

[1]) Knüpffer (unter Bredig), Zeitschr. f. physik. Chemie 26, 255 (1898). Ferner: Bredig, Zeitschr. f. Elektrochemie 4. 544 (1898).

und dementsprechend auch die Gleichgewichtskonstante $k = \frac{[Cl]}{[CNS]}$ bei den drei Temperaturen durch Schüttelversuche in der eben beschriebenen Weise bestimmt. Da die Reaktion unter Wärmetönung verläuft, so schwankt die Gleichgewichtskonstante mit der Temperatur (S. 678). Die folgende Tabelle enthält die gemessenen Werte von π in Millivolt, ebenso wie die mit Hilfe der van't Hoffschen Gleichung berechneten Werte:

t	$k = \frac{[Cl]}{[CNS]}$	$x_1 = \frac{[Cl]'}{[CNS]'}$	$\pi_{beob.}$	$\pi_{ber.}$
39·9°	0·85	1·50	— 14·1	— 15·3
20·0°	1·24	1·52	— 4·8	— 5·2
0·8°	1·74	1·55	+ 3·7	+ 2·7

t	$k = \frac{[Cl]}{[CNS]}$	$x_2 = \frac{[Cl]''}{[CNS]''}$	$\pi_{beob.}$	$\pi_{ber.}$
39·9°	0·85	0·83	+ 1·0	+ 0·6
20·0°	1·24	0·84	+ 10·5	+ 9·8
0·8°	1·74	0·84	+ 17·5	+ 17·1

Man sieht sofort, dass sich die Experimente vortrefflich der Theorie anschliessen. Die freie Energie der Reaktion:

$$TlCl_{fest} + CNS^- \rightleftarrows TlCNS_{fest} + Cl^-,$$

deren Mass hier π ist, variiert also innerhalb weiter Grenzen; sie ist umso grösser, je grösser die Differenz zwischen k und x, d. h. je grösser der Abstand des Systems vom Gleichgewicht. Die Tabelle lehrt ferner, dass eine und dieselbe Kette bei verschiedenen Temperaturen, entsprechend der Gleichgewichtsverschiebung, nicht bloss verschiedene Menge freier Energie liefert, sondern dass sie auch in entgegengesetzten Richtungen arbeiten kann; so hat die Kette, in welcher das Konzentrationsverhältnis $x_1 = 1{\cdot}5$ gewählt ist, zwischen 20° und 0·8°, genauer, wie sich rechnerisch ergibt, bei 7·6° einen Umkehrpunkt; in ihm ist die freie Energie 0, weil $k = x$ geworden ist. Oberhalb dieses Wendepunktes arbeitet die Kette, wie die Kolonne der k-Werte sofort belehrt, unter Verbrauch von Cl^- und Bildung von CNS^-, unterhalb arbeitet sie umgekehrt mit Verbrauch von CNS^- und Bildung von Cl^-. Das heisst aber nichts anderes, als dass, wenn der stromliefernde Vorgang bei seinem Verlauf im einen Sinn der Reaktionsgleichung exotherm verläuft, er im anderen Sinn endotherm verlaufen muss, und unter Hinzuziehung des früher erörterten van't Hoffschen Gesetzes (S. 678):

$$\frac{d \ln k}{dT} = - \frac{U}{RT^2},$$

(in Worten: Temperaturerhöhung verschiebt ein Gleichgewicht nach der endothermen Seite der Reaktion), können wir auch aus der Kolonne der k-Werte ablesen, dass das Verschwinden von Cl^- und die Bildung von CNS^- mit Wärmeabsorption, der

inverse Prozess mit Wärmeproduktion verbunden sein muss, was durch thermochemische Messungen durchaus bestätigt wird.

Wir konstatieren also das wichtige Faktum, dass auch ein endothermer Vorgang Arbeit leistet, im Widerspruch mit dem früher kurz erörterten „principe du travail maximum" von Berthelot (S. 677), in dem die maximale Arbeit von der Grösse der positiven Wärmetönung abhängig gesetzt wird. Beim Ablauf mit negativer Wärmetönung erfolgt die Arbeitsleistung natürlich auf Kosten der im System enthaltenen Wärme, d. h. eine endotherm funktionierende Kette kühlt sich bei der Betätigung ab.

Einen besonders eklatanten Fall dieser Art repräsentiert die Kette von Bugarszky[1]): *Hg*, *HgCl* | 0·1-norm. *KCl* | 1·0-norm. KNO_3 | 0·01-norm. *KOH* | Hg_2O, *Hg*. Ihre freie Energie A beträgt pro Grammäquivalent + 7566 Cal., die Wärmetönung ihrer Reaktion U ist dabei negativ, sie beträgt — 3280 Cal.; es werden also bei der Betätigung 3280 + 7566 Cal. (= — Q) aus der Umgebung aufgenommen.

Gesamter Energieumsatz in einem galvanischen Element. Diese Beteiligung der Wärme an der Arbeitsleistung des von uns studierten chemischen Systems veranlasst noch zu einer weiteren Prüfung der Beziehungen zwischen dem Energiegehalt eines chemischen Systems und seiner maximalen Arbeitsfähigkeit im Anschluss an die früher (S. 744) gewonnene Formel von Helmholtz, welche die beiden Wärmesätze zusammenfasst:

$$A = U - Q = U + T\frac{dA}{dT}.$$

Auch diese Gleichung besagt, wie die soeben geprüfte van't Hoffsche Gleichung, dass die freie Energie einer chemischen Reaktion nichts Konstantes ist; sie gibt aber ferner auch Aufschluss über die Gesamtheit der bei einer reversibel geleiteten chemischen Reaktion sich abspielenden Energieumwandlungen. U, die Wärmetönung der Reaktion, d. h. die bei nicht reversiblem Verlauf der Reaktion in einem Reaktionsgefäss gebildete (oder absorbierte) Wärme ist innerhalb eines kleinen Temperaturintervalls als konstant zu betrachten, sie ist ein Mass der gesamten bei der Reaktion disponibel werdenden Energie. Daraus folgt bei Zugrundelegung des ersten Hauptsatzes:

$$U = A + Q,$$

dass, wenn ein und dasselbe Reaktionssystem bei verschiedenen Temperaturen verschiedene Quanta freier Energie hergibt, auch die Quanta

[1]) Bugarszky, Zeitschr. f. anorgan. Chem. **14**, 145 (1897).

gebundener Energie, natürlich im entgegengesetzten Sinne, variieren müssen.

Diese Folgerung lässt sich etwa mit Hilfe der genannten Gleichung:

$$A = U - Q = U + T\frac{dA}{dT}$$

ziehen, indem man der Gleichung die Form:

$$\frac{A - U}{T} = \frac{dA}{dT}$$

gibt. $\frac{dA}{dT}$, der Temperaturkoeffizient der freien Energie bzw. (bei Gewinnung der freien Energie als elektrischer Energie πF) der Temperaturkoeffizient der elektromotorischen Kraft (bei $F = 1$) lässt sich alsdann aus freier Energie, Wärmetönung und absoluter Temperatur berechnen, und der berechnete Wert muss mit dem experimentell gewinnbaren übereinstimmen. Wir wollen auch diese Prüfung an der Hand der von Knüpffer an der Thalliumkette gewonnenen Werte vornehmen. Die Messungen der Wärmetönung U ergaben, dass bei der Reaktion:

$$TlCl + CNS^- \rightarrow TlCNS + Cl^-$$

pro Grammäquivalent 3180 Grammkalorien frei werden. Da nun der Äquivalenzwert für die Einheit der elektrischen Energie 1 Volt $\asymp 1\,F$ 23110 Kalorien beträgt, so lassen sich die 3180 Kalorien auch in Volt ausdrücken, wenn man durch 23110 dividiert. U ist dann gleich 138 Millivolt. Die Knüpfferschen Daten (S. 747) führen dann zu folgenden Werten für den Temperaturkoeffizienten seiner Kette:

t	T	$\pi_{\text{beob.}}$	U	$\frac{\pi - U}{T} = \frac{d\pi}{dT}$ ber.	$\frac{d\pi}{dT}$ beob.
39·9°	312·9	— 14·1	— 138	— 0·486	— 0·47
20·0°	293	— 4·8	— 138	— 0·487	— 0·45
0·8°	273·8	+ 3·7	+ 138	— 0·49	

Also auch in dieser Beziehung decken sich Theorie und Experiment.

Damit haben wir nun eine vollkommene Übersicht über die Energetik einer einfachen chemischen Reaktion gewonnen und wollen nun zum Schluss noch dies ganze Tatsachenmaterial durch ein Schema zusammenzufassen versuchen. Auf der Abszisse des Koordinatensystems von Fig. 73 (S. 750) sind die Temperaturen, auf der Ordinate die auf den Umsatz pro Grammäquivalent bezogenen Energiemengen, ausgedrückt in Millivolt, angegeben. Die Kurve zeigt den Verlauf der Änderungen der freien Energie A der ersten von Knüpffer untersuchten Kette ($x_1 = 1{\cdot}5$); sämtliche A-Werte sind der Deutlichkeit der Figur halber mit 5 multipliziert. Der Verlauf zeigt bei 7·6° den Nullpunkt der freien Energie; oberhalb 7·6° funktioniert die Kette durch endothermen, unter-

halb durch exothermen Gang der Reaktion. Dies kommt durch die oberhalb und unterhalb der Nullabszisse im Abstand 138 verlaufenden Horizontalen zum Ausdruck, deren konstanter Abstand von Null für alle Temperaturen die Abnahme, bzw. Zunahme der Gesamtenergie, $+U$, bzw. $-U$, beim Umsatz von 1 Grammäquivalent bedeutet. Die punktiert gezogenen Ordinaten sind dann die jeder Temperatur zugehörigen Werte an gebundener Energie Q.

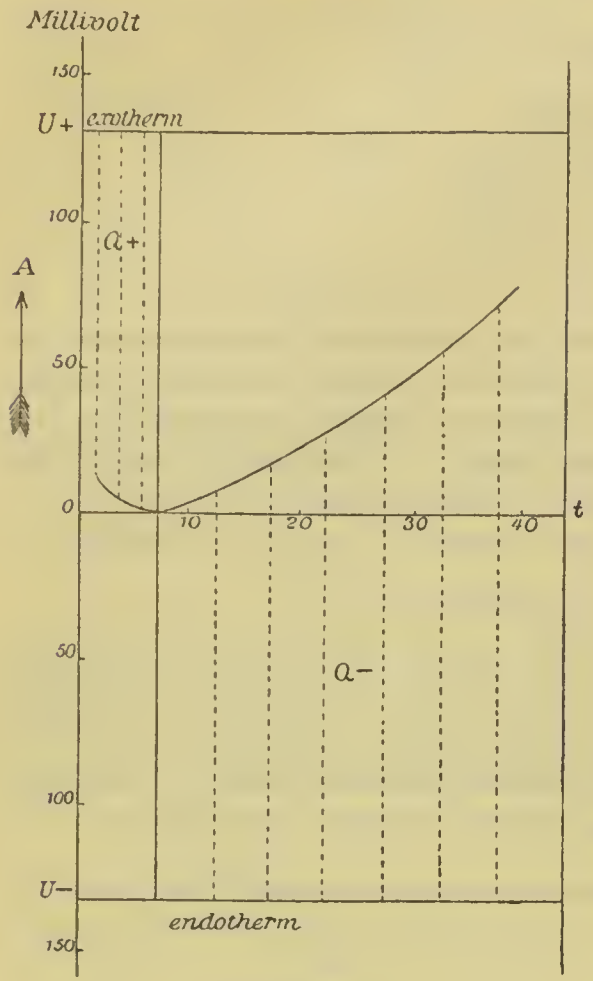


Fig. 73.

Das Nernstsche Wärmetheorem. Wir waren nun von der Frage nach der maximalen Arbeitsfähigkeit einer chemischen Reaktion ausgegangen, und haben zwei Lösungen der Frage kennen gelernt. Die eine ist in der Gleichung von van 't Hoff $A = RT \ln k$ enthalten; man kann die maximale Arbeit berechnen, wenn man die Gleichgewichtskonstante der Reaktion kennt. Die zweite Lösung besteht in der experimentellen Messung, indem man die Reaktion isotherm und reversibel in einem galvanischen Element verlaufen lässt. Da nun aber in der weitaus überwiegenden Zahl von Fällen die Gleichgewichte der Reaktionen nicht bekannt sind, und auch keine Möglichkeit besteht, die Vorgänge so zu leiten, dass die freie Energie in Form von elektrischer Energie zu gewinnen ist, so fehlte bis vor kurzem jede Möglichkeit, über die freie Energie von so gut wie allen uns hier etwa interessierenden Reaktionen etwas auszusagen. Von Nernst ist in seinem „Wärmetheorem" jedoch ein Weg gezeigt worden, um rechnerisch die vorliegende fundamentale Aufgabe zu behandeln.

Schon die Helmholtzsche Gleichung:

$$A = U + T\frac{dA}{dT}$$

erlaubt es, für einen Fall A zu bestimmen; sie besagt nämlich, dass

bei $T = 0$ $A = U_0$ wird. Im absoluten Nullpunkt müssen sich also die A-Kurve und die U-Kurve schneiden; die maximale Arbeit wird gleich der Wärmetönung. Da es nun möglich ist, bei Kenntnis von U für eine bestimmte Temperatur und bei Kenntnis der spezifischen Wärmen der reagierenden Stoffe bei allen Temperaturen die U-Kurve, welche die Abhängigkeit der Wärmetönung von der Temperatur ausdrückt, bis zum absoluten Nullpunkt zu zeichnen, so lässt sich A für $T = 0$ angeben.

Nernst hat nun die Annahme gemacht[1]), dass im absoluten Nullpunkt die A- und die U-Kurve sich nicht bloss schneiden, sondern dass sie sich asymptotisch berühren. Während die Helmholtzsche Gleichung also die Wahl lässt zwischen allen möglichen Verläufen der A-Kurve im Verhältnis zur U-Kurve, da die in der Fig. 74 gezeichneten A-Kurven der Helmholtzschen Gleichung alle in bezug auf die gezeichnete U-Kurve gleich gut entsprechen, so misst Nernst reale Bedeutung nur der einen unter ihnen zu, welche sich mit der U-Kurve asymptotisch berührt. Dass diese Annahme von Nernst berechtigt ist, ist sodann sowohl experimentell als auch molekularkinetisch im Anschluss an die Planck-Einsteinsche Quantenlehre begründet worden.

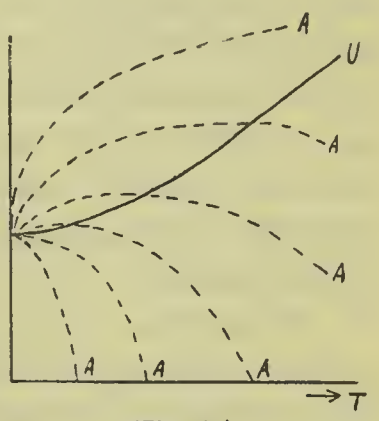


Fig. 74.

Das Nernstsche Wärmetheorem ist naturgemäss in erster Linie bei sogenannten kondensierten Systemen anzuwenden, d. h. bei Systemen, bei denen reine feste oder flüssige Stoffe miteinander in Reaktion treten; denn da die Berechnung von A die Kenntnis der U-Kurve bis zu sehr tiefen Temperaturen herunter voraussetzt, so ergeben sich bei der Behandlung von Gleichgewichten in Gasen und Lösungen, sowie bei heterogenen Gleichgewichten Schwierigkeiten, welche nach Nernst nur durch gewisse theoretische Kunstgriffe zu überwinden sind, die hier auseinanderzusetzen jedoch viel zu weit führen würde[2]).

Auch von den Resultaten der Berechnungen kann hier nur das allerwenigste mitgeteilt werden. Das grösste Interesse beansprucht für

---

[1]) Nernst, Sitzungsberichte der Preuss. Akad. d. Wissensch. 1906, Dezember; Theoretische Chemie 7. Aufl. 1913; siehe auch Verhandl. der Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte. Münster 1913; Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. 47, 608 (1914).

[2]) Siehe dazu: Pollitzer, Die Berechnung chemischer Affinitäten nach dem Nernstschen Wärmetheorem. Sammlung chem. u. chem.-techn Vorträge 17, 1 (1912).

uns die Arbeitsfähigkeit der Verbrennungsreaktionen. Das Nernstsche Wärmetheorem lehrt nun, dass bei der Verbrennung von Wasserstoff bei $T = 290^0$, ferner bei der technisch wichtigsten Reaktion der Verbrennung der Kohle zu CO_2 bei $T = 300^0$, bei der Verbrennung von gasförmigem Äthylalkohol sowie Hexan bei $T = 300^0$, also etwa bei Körpertemperatur die maximale Arbeit ungefähr gleich der Wärmetönung, ungefähr $A = U$ ist. Etwa das gleiche gilt, wie Báron und Pólányi[1]) im Anschluss an Nernsts Angaben berechneten, für die Verbrennung von Kohlehydrat, Fett und Eiweiss unter den im Warmblüter eingehaltenen Bedingungen.

Arbeitsfähigkeit eines Organismus. Ich habe diese ziemlich weitläufige Darstellung der energetischen Verhältnisse beim Ablauf einer chemischen Reaktion hier gegeben, obwohl sich gleich zeigen wird, dass ein wesentlicher positiver Gewinn für physiologische Fragen vorderhand daraus nicht zu ziehen ist. Aber die Betrachtung bekommt vielleicht dadurch ihren Wert, dass sie zur Kritik der bisher geäusserten Anschauungen über die organische Energetik einiges beizutragen vermag.

Wenn man die gewonnenen Ergebnisse zunächst dafür zu verwerten versucht, ganz allgemein die günstigsten Bedingungen anzugeben, unter denen ein chemisches System von der Art des Protoplasten zu möglichst grossen Leistungen befähigt ist, so kann man erstens etwa sagen, dass möglichst gute Einrichtungen ausgebildet sein müssen, welche das scheinbare, labile, dynamische Gleichgewicht des Organismus in möglichst grossem Abstand von dem stabilen Gleichgewicht halten können (siehe S. 48). Diese Einrichtungen werden darin bestehen müssen, dass der Umsatz der zur Reaktion bestimmten Stoffe in richtigem Verhältnis zu deren Nachlieferung ins System hinein steht. Denn wenn diese zu langsam erfolgt, so wird das System sich dem stabilen Gleichgewicht annähern und an Arbeitsfähigkeit verlieren. Wenn umgekehrt der Umsatz sehr langsam stattfindet, dann wird es zwar keine grossen Schwierigkeiten machen, den Abstand vom Ruhezustand durch Nachschub genügend weit zu erhalten; dafür gehen aber andere Vorteile in der Leistungsfähigkeit, wie wir gleich sehen werden, verloren.

Der Fall des langsamen Reagierens ist im allgemeinen gerade bei den organischen Verbindungen realisiert. Diese sind häufig durchaus labile Stoffe, welche ihre Existenzfähigkeit allein dem Umstand verdanken, dass sie nur mit ausserordentlicher Trägheit in die stabile Form

[1]) Báron und Pólányi, Biochem. Zeitschr. **53**, 1 (1913).

übergehen. Aus diesem Grunde begegnet man ja auch in der organischen Chemie so vielen mit messbarer Geschwindigkeit ablaufenden Reaktionen, während die anorganischen Ionenreaktionen unendlich rasch erfolgen. Wenn nun die labilen Stoffe in langem Zeitraum zur Stabilität gelangen, dann tritt dabei freie Energie genau so nach Mass des Abstands vom Gleichgewicht auf, wie wenn die Reaktion in kurzer Zeit verlaufen wäre; ein Zeitfaktor ist ja in der van't Hoffschen Gleichung $A = RT \ln \frac{k}{x}$ nicht enthalten. Der wichtige Unterschied ist nur der, dass in beiden Fällen die in jedem Moment disponible Arbeit differiert. Etwas derartiges ist aber für den Organismus durchaus nicht gleichgültig. Wenigstens das höher organisierte Lebewesen verdankt seine bevorzugte Stellung gerade seiner steten Fähigkeit zur Reaktion und Arbeitsleistung. Wir sehen also, dass allein damit, dass das chemische System eines Protoplasten durch weiten Abstand vom Gleichgewicht zur Abgabe von viel freier Energie befähigt ist, noch nicht allen zu stellenden Ansprüchen Genüge getan ist, sondern dass zu den Integralbedingungen die Abgabe der nötigen freien Energie in kurzer Zeit gehört, wobei das System seinen Abstand von der Ruhelage möglichst beibehalten soll. Hiernach wären also die bestorganisierten Wesen diejenigen, welche die besten Einrichtungen zur Nachlieferung der zum Verbrauch bestimmten Stoffe und zur Beschleunigung des Stoffwechsels besitzen. Dem einen Zweck dienen u. a. die Zirkulations- und Lokomotionsorgane, dem anderen in allererster Linie ein Mittel, von dem schon ausgiebig die Rede war, die Fermente. Sie schaffen keine Energie, aber sie sparen Zeit; sie lassen die Organismen in kurzer Zeit leisten, was wegen der Trägheit der organischen Verbindungen, welche im Stoffwechsel eine Rolle spielen, ohne sie nur ganz allmählich geleistet werden könnte. Das zweitwichtigste Mittel, von dem später noch die Rede sein wird, ist die Temperatur.

Der Begriff „Nährwert". In dieser Normierung für eine möglichst günstige Beschaffenheit der zu Leistungen befähigten Protoplasten, so wie sie eben angegeben wurde, könnte vielleicht eine neue Definition für das gefunden werden, was man gewöhnlich als den „Nährwert" der Stoffe bezeichnet, eine Definition, welche etwa lauten würde: Der Nährwert ist durch die bei der Umwandlung zur Disposition gestellte maximale Arbeit bestimmt[1]). Wir wollen diese Definition kurz

[1]) Diese Definition ist neuerdings von Bircher-Benner zur Basis für eine allerdings in den Hauptpunkten verfehlte Ernährungslehre gemacht worden („Die Grundzüge der Ernährungstherapie auf Grund der Energiespannung der Nahrung." Berlin 2. Aufl. 1906 u. 3. Aufl. 1909). Ein Teil der Kritik dieser Lehre ist im folgenden enthalten.

auf ihre Brauchbarkeit prüfen, umso mehr, als ja eine brauchbare Fassung des Begriffs Nährwert so wie so noch aussteht. Denn sicherlich kann man heute nicht ohne weiteres den Satz gelten lassen, der in ähnlicher Fassung häufig in der Literatur wiederkehrt, dass „der Begriff ‚Nährwert' nahezu identisch mit dem Begriff ‚Kalorienwert' geworden ist, der als grundlegender Masstab für die Wertschätzung eines Nahrungsmittels gilt"[1]). Denn daraus würde folgen, dass erstens die „isodynamen" Mengen der verschiedenen Nahrungsstoffe für die Leistungsfähigkeit im weitesten Sinn des Wortes einander gleichwertig sind, und dass zweitens die Protoplasten nach Art der Dampfmaschinen arbeiten, d. h. die Gesamtenergie des Nähr-, resp. Feuerungsmaterials erst in Wärme umwandeln und dann aus dieser Wärme ihren Aufwand an äusserer Arbeit bestreiten. Aber das erste lässt sich heute nicht beweisen, weil uns einerseits für die vielen Einzelmaschinerien, aus denen ein Organismus sich zusammensetzt, umso mehr für den Gesamtorganismus vorläufig jeder Masstab der Leistungsfähigkeit fehlt, das zweite ist, wie wir noch sehen werden, durchaus unwahrscheinlich.

Die neue Definition für den Nährwert könnte also zunächst wohl mindestens als gleichberechtigt neben die genannte und oft verwendete Kaloriendefinition gestellt werden; aber einen Fortschritt bringt sie nicht. Denn wenn wir auch nach den Berechnungen auf Grund des Nernstschen Wärmetheorems die Annahme machen, dass die freie Energie der Verbrennungsreaktionen sehr gross, nämlich ungefähr gleich der Wärmetönung ist, so wissen wir doch nicht, inwieweit die Arbeit leistenden Maschinerien im Organismus isotherm und reversibel funktionieren. Denn sobald diese Systeme nicht isotherm und reversibel funktionieren, wandelt sich eben ein grösserer oder kleinerer Bruchteil der freien Energie in Wärme um. Ferner: wäre die freie Energie der physiologisch in Betracht kommenden Verbrennungen der Hauptnährstoffe gleich ihrer Wärmetönung, so brauchten doch nicht kalorisch gleichwertige Mengen „isodynam" zu sein, d. h. bei der Verbrennung in einem bestimmten Organ gleich viel freie Energie herzugeben, also das Organ gleich leistungsfähig zu machen; denn die Verbrennungen in den Organen erfolgen stufenweise, und wenn auch nach dem zweiten Hauptsatz die maximale freie Energie unabhängig von dem Weg ist, auf dem die Reaktion abläuft, so gilt das doch nur für den isotherm-reversiblen Verlauf, und wenn diese Bedingung nicht erfüllt ist, so kann natürlich die eine Reaktionsstufe mit grösserem, die andere mit geringerem Verlust an freier Energie durchlaufen werden. Darüber aber, dass die arbeitenden Organe sich mehr oder weniger irreversibel betätigen, darüber kann natürlich kein Zweifel bestehen. Denn betrachten wir als nächstliegendes Beispiel allein etwa den Muskel, so bedeutet jede sogenannte statische Arbeit desselben, jeder Tetanus, jede isometrische Zuckung einen Verlust an freier Energie. Dass die Verhältnisse in anderen Fällen nicht besser liegen, ist höchstwahrscheinlich, wenn man bedenkt, wie selten sich überhaupt reversible Prozesse realisieren lassen.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass die versuchsweise eingeführte Definition des Nährwertes durch die freie Energie des Nährmaterials uns vor allem deshalb nicht fördert, weil wir über den Grad ihrer Ausnutzbarkeit nichts wissen. Aber die

---

[1]) Aus Albu u. Neuberg, Mineralstoffwechsel. 1906, S. 83. Siehe auch Albu, Grundzüge der Ernährungstherapie. Stuttgart 1908, S. 30 u. 32; Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie 5. Aufl. S. 636.

Definition ist auch aus einem anderen Grunde unzureichend. Bei einer idealen technischen Maschine, welche jeden Arbeitsverlust vermeidet, — also nicht, wie die heutige Maschine der Technik (abgesehen vom Akkumulator), auf Kosten der Verbrennungswärme arbeitet, sondern direkt die chemische Energie des Brennmaterials in Arbeit verwandelt[1]) — dürfte man allerdings den „Nährwert" des Feuerungsmaterials unbedingt der freien Energie seiner Verbrennung gleichsetzen. Bei den Organismen liegen aber die Dinge anders, wenigstens bei den höheren. Denn diese bedürfen als Warmblüter auf alle Fälle nicht bloss der freien, sondern auch der gebundenen Energie, der Wärme, welche dem Maschinentechniker bloss ein unerwünschtes energetisches Nebenprodukt bedeutet, das er mangels besserer Konstruktionen mit in den Kauf nehmen muss. Als geeignetstes Nährmaterial für einen Organismus wäre daher richtiger dasjenige zu bezeichnen, bei welchem die ausnutzbare freie Energie zu der gebundenen in einem ganz bestimmten, aber jetzt nicht näher angebbaren Verhältnis steht.

Wir wollen nun an Hand einiger Beispiele uns kurz Rechenschaft von den Energieformen geben, welche in den Organismen umgesetzt werden. Beim Tier springt am meisten der Übergang der durch die Oxydationen der Leibes- und der Nahrungssubstanz disponibel gemachten Energie in Wärme ins Auge; durch Rubners berühmte Versuche, die den Nachweis brachten, dass die ganze abgegebene Wärme gleich ist der Verbrennungswärme von Nahrungs- und Körpersubstanz, sind Anfangs- und Endglied in der Kette der Energieumformungen bei allen Fragen des Energiewechsels im Organismus weitaus in den Vordergrund des Interesses gerückt. Zwischen Anfangs- und Endglied liegen aber zahlreiche Energiezwischenstufen, welche einen mehr oder weniger grossen Bruchteil der maximalen freien Energie, die, wie gesagt, bei den Verbrennungsreaktionen vielleicht der Abnahme der Gesamtenergie, der Wärmetönung, gleichgesetzt werden darf, ausmachen. Das Verhältnis einiger wichtiger Zwischenstufen zur Wärmetönung ist im folgenden behandelt.

Die Leistung mechanischer Arbeit durch den Muskel. Die älteren Autoren verglichen den Muskel mit einer Wärmekraftmaschine, und um sich eine Vorstellung von seiner Leistungsfähigkeit zu bilden, berechneten sie, wie bei dieser, einen thermischen Wirkungsgrad $\frac{\text{Arbeit}}{\text{Wärmetönung der Brennstoffe}}$ unter der Voraussetzung, dass die Arbeit auf Kosten von Wärme bei deren Übergang von einer höheren auf eine tiefere Temperatur geleistet wird; die experimentell besonders von A. Fick und Metzner bestimmten Wirkungsgrade betrugen 0·3—0·5. Nach dem

[1]) Siehe hierzu Nernst, Physik.-chem. Betrachtungen über den Verbrennungsprozess (Berlin 1905) und Zeitschr. f. Elektrochemie **19**, 699 (1913).

Carnot-Clausiusschen Prinzip müsste sich jedoch der Muskel auf über 100° erwärmen, um sodann bei Abkühlung auf Körpertemperatur 30% der Verbrennungswärme in Arbeit überführen zu können, und das auch nur, falls der Prozess in allen Phasen reversibel verliefe, und wollte man, um dieser offenbar der Wirklichkeit nicht entsprechenden Forderung zu entgehen, annehmen, dass nicht der ganze Muskel arbeitende Substanz ist, sondern nur die Fibrillen, und dass diese sich vielleicht doch zeitweilig auf die Temperatur von 100° und mehr einstellen, so müsste man, da die Fibrillen nur wenige μ dick sind, mit einem Temperaturgefälle von mehreren tausend Grad pro mm rechnen, was ein sonst nirgends vorkommendes Mass von Wärmeleitungsvermögen bedeuten würde. Der Muskel arbeitet also offenbar nicht nach dem Modus der Wärmekraftmaschine — welcher übrigens auch darum von vornherein unwahrscheinlich ist, weil, zumal beim höheren Tier, die Einrichtungen geradezu auf Vermeidung von grossen Temperaturgefällen hinzielen — sondern er ist nach Ficks Ausdruck als eine chemodynamische Maschine aufzufassen. Wie diese sich nun betätigt, dafür gibt es mehrere Hypothesen; Tatsachen, welche besonders in der neueren Zeit ermittelt worden sind, geben für deren Weiterentwicklung gewisse Richtlinien.

Man kann die energetischen Prozesse, welche mit der Betätigung des Muskels verbunden sind, in zwei Teile zerlegen, in diejenigen der Anspannungsphase und diejenigen der Restitutionsphase. Nach den vortrefflichen thermoelektrischen Untersuchungen von A. V. Hill[1]) überdauert die zu einer isometrischen Anspannung des Muskels gehörige Wärmeproduktion lange Zeit das Stadium der Tätigkeit, indem die anfänglich starke Wärmeproduktion langsam, innerhalb von Minuten absinkt; etwa die Hälfte der Gesamtwärme gehört der Zeit nach der Betätigung an. Dies beruht auf folgendem: lässt man den Muskel, statt in Luft, sich in Stickstoff anspannen, so ist die Wärmeproduktion viel geringer, und fällt jetzt genau in die Zeit der Anspannung hinein; die nachträgliche Wärmeproduktion ist also an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden, ist also Wärmetönung einer Oxydationsreaktion, während die Arbeitsleistung selbst demnach, entgegen den landläufigen Vorstellungen, mit der Verbrennung unmittelbar nichts zu tun hat. Dem entspricht auch, dass, je öfter ein Muskel durch vorausgehende Erregungen ermüdet worden ist, desto genauer Wärmeproduktion und Anspannung zeitlich zusammenfallen, d. h. desto weniger Wärme noch nachträglich

[1]) A. V. Hill, Journal of physiology 44, 466 (1912); 46, 28 (1913).

gebildet wird, weil durch die vorausgehende Erregung der Vorrat von gelöstem Sauerstoff im Innern des Muskels mehr und mehr erschöpft worden ist[1]). — Damit steht auch in bester Übereinstimmung, dass nach den Untersuchungen von Weizsäcker[2]) beim Froschherzen Arbeit und Sauerstoffverbrauch weitgehend voneinander unabhängig sind[3]). Man kann z. B. mit Hilfe von Cyankali den Sauerstoffverbrauch während 20—30 Minuten auf 36% der Norm herabsetzen, während die Arbeit dadurch weder in der Periode der Vergiftung noch nachträglich eine Verminderung erfährt, oder der Sauerstoffverbrauch kann sogar vollständig durch das Cyankali unterdrückt sein und doch beträgt die Leistung noch 60—80% der Norm. Natürlich geht dieses anoxybiotische Arbeiten, gerade so wie in den alten und bekannten Versuchen von Hermann über die Muskelarbeit in einer Wasserstoffatmosphäre, nur für beschränkte Zeit. Dann muss durch erneute Sauerstoffzufuhr für Erholung gesorgt werden, und diese Erholung, die „Restitution", beruht dann offenbar auf der oxydativen Entfernung einer bei der Betätigung gebildeten Substanz.

Wenn demnach die Energiewandlungen, welche zur Muskelbetätigung gehören, in zwei Teile zerfallen, so wird man erstens die Frage nach dem thermischen Wirkungsgrad des Muskels von neuem stellen und untersuchen, wie gross der thermische Wirkungsgrad in der eigentlichen Anspannungsphase ist, und zweitens wird man sich nach den den beiden Phasen zugrundeliegenden energieliefernden chemischen Reaktionen umsehen.

Die erste Frage ist kürzlich, wiederum von A. V. Hill[4]) auf folgende Weise beantwortet worden. Hill zeigte, dass die maximale Arbeit, welche ein Muskel leisten kann, der potentiellen Energie gleichzusetzen ist, die er im Moment der maximalen durch einen Reiz hervorgerufenen Spannung besitzt[5]), und dass diese potentielle Energie aus der Spannung und der Länge des Muskels berechnet werden kann. In-

---

[1]) Siehe auch Heidenhain, Mechan. Leistung, Wärmeentwicklung u. Stoffumsatz bei der Muskeltätigkeit. Leipzig 1864; v. Frey, Nagels Handbuch der Physiologie IV bes. S. 497 (1909).

[2]) Weizsäcker, Pflügers Arch. **417**, 135 (1912).

[3]) Siehe auch Versuche von E. Rohde am kaltdurchströmten Katzenherzen, Zentralbl. f. Physiol. **27**, 1114 (1913).

[4]) A. V. Hill, Journal of physiology **46**, 435 (1913); siehe auch ebenda **47**, 305 (1913).

[5]) Siehe hierzu auch Blix, Skandinav. Arch. f. Physiol. **12** (1902); O. Frank, Ergebnisse der Physiologie **3** (2), 348 (1904); Rohde, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **68**, 401 (1912).

dem er dann bei einem und demselben Muskel die potentielle Energie, in kalorischem Mass ausgedrückt, mit der während der isometrischen Anspannung entwickelten Wärme verglich, ergab sich für den Sartorius unter der Bedingung, dass die Initialspannung des Muskels relativ gering und die ausgelöste Kontraktion relativ niedrig war, ein thermischer Wirkungsgrad von 90—100%. Nun folgt aber normalerweise jeder Energieabgabe in der Phase der Betätigung die Energieabgabe (Wärme) in der Restitutionsphase, und da diese nach Hill im Mittel zu 80% der ersteren anzusetzen ist, so ergibt sich für den Gesamtprozess ein Wirkungsgrad von 90/1·8—100/1·8 = 50—56%. Hill vergleicht treffend diese ganze Energieverteilung mit derjenigen in einer elektrischen Kraftstation; die Betätigung einer in ihr befindlichen Akkumulatorenbatterie erfolgt an sich mit etwa 100% Nutzeffekt, die Wiederaufladung in der „Restitutionsphase" geschieht auf Kosten der Verbrennungswärme in der Dampfmaschine, welche den Dynamo treibt. Wir werden sehen, dass, wenn wir nun die zugrundeliegenden chemischen Vorgänge kurz besprechen, der Vergleich noch besonders angemessen erscheint.

Diese Frage nach dem Chemismus der Anspannungs- und der Restitutionsphase ist namentlich durch die quantitativen Untersuchungen von Fletcher und Hopkins[1]) bis zu einem gewissen Grade entschieden und zwar dahin, dass ein Stoff, dessen Auftreten bei der Muskelaktion schon lange, seit Berzelius und du Bois-Reymond, bekannt ist, die Milchsäure, als Spannungssubstanz zu bezeichnen ist, und dass die Restitutionsphase chemisch durch das Verschwinden der Milchsäure gekennzeichnet ist. Unter anderem ist z. B. folgendes dafür anzuführen: in einem in Stickstoff gehaltenen Muskel steigt der Milchsäuregehalt proportional mit der Ermüdung; verbringt man ihn sodann in Sauerstoff, so verschwindet, während er ruhig daliegt, die Milchsäure, indem gleichzeitig Sauerstoff verbraucht und Kohlensäure produziert wird und Wärme auftritt, — Restitutionswärme — denn der ermüdete Muskel erholt sich wiederum[2]). Dabei ist aber die Milchsäure nicht verbrannt, sondern nach Fletcher wahrscheinlich in eine Vorstufe zurückverwandelt worden; denn der erholte Muskel kann in maximo gerade so viel Milchsäure von neuem bilden, wie vorher; diese kann wieder durch Sauerstoff zum Verschwinden

[1]) Fletcher u. Hopkins, Journ. of physiol. **35**, 247 (1907); Fletcher, ebenda **28**, 483 (1902); **47**, 361 (1913).

[2]) Auch der blutdurchströmte Muskel (Gastrocnemius der Katze) nimmt noch minutenlang nach einem Tetanus in vermehrtem Mass Sauerstoff aus dem Blut auf: Verzàr, Journ. of physiol. **44**, 243 (1912).

gebracht, aufs neue durch Reizung in Stickstoff manifest gemacht werden, und so fort. Der Muskel wird also im Sinn des genannten Bildes von Hill durch die Oxydation irgendwelcher bisher nicht näher definierbarer Stoffe unter Rückbildung der Milchsäurevorstufe aus der freien Milchsäure wie ein Akkumulator „aufgeladen". — Auch folgendes kann etwa noch dafür angeführt werden, dass die Milchsäure die Spannungssubstanz ist: nach Hermann ist die Totenstarre die letzte dem Leben vergleichbare Anspannung des Muskels, sie geht auch mit Milchsäurebildung einher; man kann deren Ansammlung jedoch unterdrücken, indem man den sterbenden Muskel in eine Sauerstoffatmosphäre legt; dann bleibt auch die Bildung der Totenstarre ein für alle Mal aus (Winterstein)[1]).

Versuchen wir nun, auf dem Fundament dieser Tatsachen, die grösstenteils den Forschungen der letzten Jahre angehören, eine Hypothese über den Mechanismus der Muskelaktion aufzubauen, oder vielmehr vorhandene Hypothesen mit diesen Tatsachen neu zu fundamentieren[2]), so sind hauptsächlich zwei Kontraktionstheorien zu diskutieren, die Quellungstheorie und die Oberflächenspannungstheorie; die Feststellungen der letzten Jahre fallen durchaus zugunsten der Quellungstheorie ins Gewicht.

Die Quellungstheorie rührt bekanntlich von Engelmann her und basiert auf dessen vortrefflichen Studien über den Zusammenhang von Quellungsverkürzung und Verminderung des Doppelbrechungsvermögens. Engelmann[3]) zeigte, dass sämtliche einachsig-doppelbrechende und gleichzeitig quellbare Fasern, mögen es nun lebende Muskelfibrillen, oder tote Bindegewebsfasern, gespannte Gelatinestreifen, Fibrinfäden oder Darmsaiten sein, sich verkürzen, wenn sie quellen, und dass sie zugleich an Anisotropie abnehmen; von Engelmann rührt auch die Angabe her, dass neben der Erwärmung Ansäuerung das wirksamste

---

[1]) H. Winterstein, Pflügers Arch. **120**, 225 (1897); siehe auch Peters, Journ. of physiology 47, 243 (1913). Über zeitlich längeres Getrenntbleiben der beiden chemischen Phasen bei den sog. Sperrmuskeln siehe Bethe, Allg. Anatomie u. Physiologie des Nervensystems 1903 u. Pflügers Arch. **142**, 291 (1911); Parnas, ebenda **134**, 488 (1910); A. Fröhlich u. H. H. Meyer, Zentralbl. f. Physiologie **26**, 269 (1912); W. Heubner, Deutsche med. Wochenschr. 1913 Nr. 7.

[2]) Siehe die zusammenfassenden Darstellungen von Pauli, Kolloidchemie der Muskelkontraktion. Dresden 1912; Lillie, Science **36**, 247 (1912); v. Fürth, Probleme der physiolog. u. patholog. Chemie I, 130 (1912); Höber, Zeitschr. f. Elektrochemie **19**, 738 (1913).

[3]) Siehe besonders die Zusammenfassung: Engelmann, Sitzungsber. d. preuss. Akad. d. Wissensch. **39**, 694 (1906).

Agens ist, um die Quellungsverkürzung auszulösen. Deshalb ist im Verlauf der letzten Jahre von mehreren Forschern, von Mc Dougall[1]), Meigs[2]), Biedermann[3]) u. a. und besonders von M. H. Fischer[4]), Pauli[5]) und v. Fürth[6]) immer wieder die Quellungstheorie erwogen worden, je mehr durch die kolloidchemischen Forschungen die von Spiro beobachtete enorme quellungsbefördernde Wirkung der Säuren erkannt wurde (s. S. 335). Abgesehen von den vorher zitierten Versuchen von Fletcher, nach denen die Milchsäure geradezu als die Verkürzungssubstanz des Muskels angesprochen werden muss, scheinen mir besonders Versuche von v. Fürth und Lenk[7]) zugunsten der Quellungstheorie zu entscheiden. Diese untersuchten die Schwellungsfähigkeit sterbender Muskeln in Wasser und fanden, dass die Muskeln vor und während der Totenstarre ein hohes Imbibitionsvermögen haben, dass sie jedoch nach der Lösung der Starre in Wasser nicht nur nicht schwellen, sondern sogar Wasser abgeben. Dies bringen sie durch Versuche verschiedener Art in sehr plausibler Weise damit in Zusammenhang, dass die hydrophilen Kolloide der Muskeln bei fortschreitender Säurebildung in den ausgeschnittenen sterbenden Muskeln anfangs mehr und mehr quellen, um von einer bestimmten Säurekonzentration ab aufwärts zu entquellen, gerade so wie es nach den Untersuchungen von Pauli und Handovsky[8]) (s. S. 336) auch Eiweiss tut. Die Totenstarre ist also nicht, wie öfter behauptet wurde, ein Gerinnungsprozess; vielmehr folgt diese Gerinnung erst bei der Lösung der Starre dem anfänglichen Quellungsprozess, welcher der Starre zugrunde liegt. Was für die Starre bewiesen ist, kann bei den vielfältigen Analogien, welche zwischen Starre und Kontraktion existieren, und auf welche ja auch schon vorher hingewiesen wurde, auch für diese, für die Kontraktion angenommen werden.

Kehren wir nun noch einmal zu den energetischen Vorgängen

---

[1]) Mc Dougall, Journ. of anat. and physiol. **32**, 193 (1808).

[2]) Meigs, Americ. Journ. of physiol. **26**, 191 (1910).

[3]) Biedermann, Ergebnisse der Physiologie **8**, 147 (1909).

[4]) M. H. Fischer u. Strietman, Kolloidzeitschr. **10**, 65 (1912); The Lancet Clinic, August 1912.

[5]) Pauli, l. c.

[6]) v. Fürth, l. c.

[7]) v. Fürth und Lenk, Biochem. Zeitschr. **33**, 341 (1911); Wiener klin. Wochenschr. **24**, Nr. 30 (1911).

[8]) Pauli und Handovsky, Biochem. Zeitschr. **18**, 340 (1909); siehe ferner v. Schröder, Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 75 (1903) und Wolfgang Ostwald, Pflügers Arch. **108**, 561 (1905).

zurück, welche nach den Versuchen von Hill mit dem mechanischen Vorgang bei der Muskelaktion einhergehen, um sie vom Standpunkt der Quellungstheorie zu betrachten. Wir sahen, dass die Wärmetönung des der Verkürzung zugrundeliegenden Vorgangs eventuell zu 100% in freie Energie übergehen kann; es erhebt sich also die Frage: was wissen wir von der maximalen Arbeit der Quellung? Ich glaube, dass man nach den früher (S. 313) erwähnten Untersuchungen von J. R. Katz[1]) annehmen kann, dass die freie Energie der Quellung ihrer Wärmetönung gleich ist. Katz hat, wie wir sahen, nachgewiesen, dass die gegenseitige Durchdringung von Wasser und quellbarem Stoff beim Quellungsvorgang in allen Einzelheiten der Mischung relativ begrenzter Mengen von Wasser mit Schwefelsäure, Glyzerin oder Phosphorsäure an die Seite gestellt werden kann; Wärmetönung, Dampfdruck, Volumkontraktion u. a. ändern sich bei Variierung der relativen Mengen in derselben charakteristischen Art, Quellung und Mischung sind also quantitativ vergleichbar. Nun hat aber Nernst[2]) gezeigt, dass, wie für die idealen verdünnten Lösungen (ebenso wie für die verdünnten Gase) gilt, dass in der Fundamentalgleichung von Helmholtz $A - U = T \frac{dA}{dT}$ $U = 0$, die Wärmetönung der Verdünnung (bzw. Ausdehnung) gleich Null ist, so auch ideale konzentrierte Lösungen existieren, wie etwa die Mischung von Schwefelsäure mit relativ wenig Wasser, die durch eine ähnlich einfache Beziehung charakterisiert sind, wie jene, nämlich durch die Gleichheit von U und A. Man wird danach annehmen können, dass auch die „Verdünnungswärme" der Quellung gleich ist der maximalen Arbeit. — Was sodann den Energieumsatz in der Restitutionsphase anlangt, so dient die beschriebene Oxydationsreaktion wohl erstens dem Zweck, die Quellung rückgängig zu machen, wofür nebenbei auch Diffusion und Neutralisation in Betracht kommen, und zweitens, wie gesagt, der Regeneration der Milchsäurevorstufe in einer offenbar gekoppelten Reaktion (siehe dazu S. 765).

Über die Oberflächenspannungstheorie der Muskelkontraktion[3]) sind hier nur wenige Worte zu sagen. Die Theorie knüpft an die Erscheinungen bei den amöboiden Bewegungen an, die ja namentlich nach den bekannten schönen Modellstudien von Rhumbler[4]) am besten

---

[1]) J. R. Katz, Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam 1911, 958.

[2]) Nernst, Theoretische Chemie 7. Aufl. 1913 S. 161.

[3]) Siehe besonders Bernstein, Pflügers Arch. 85, 271 (1901).

[4]) Rhumbler, Ergebnisse der Physiologie 14, 474 (1914). Siehe ferner Hamburger, Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagocytose. Wiesbaden 1912.

als Ausdruck von lokalen Oberflächenspannungsänderungen aufzufassen sind. Auf den Muskel übertragen, wäre danach anzunehmen, dass infolge einer Erregung die Oberflächenspannung an der Grenze von Muskelfibrillen und Sarkoplasma steigt und dadurch die Verkürzung der Fibrillen zustande kommt. Das bisher vorhandene experimentelle Material gibt aber keine Auskunft über den angenommenen Grundprozess, bei dem die als Verkürzungssubstanz fungierende Milchsäure die Oberflächenspannung der Fibrillen gegen das Plasma erhöhen müsste. Man hat der Quellungstheorie entgegengehalten, und zugunsten der Oberflächenspannungstheorie eingeworfen, dass der Temperaturkoeffizient der Muskelarbeit ebenso wie derjenige der Oberflächenspannung negativ, der Temperaturkoeffizient der Quellung dagegen positiv sei (Bernstein)[1]; aber der genannte Einfluss der Temperatur auf den Muskel ist nicht eindeutig[2]), und die herangezogenen physikalischen Temperaturkoeffizienten sind nicht vergleichbar, da der erstere für ein Gleichgewicht, der zweite für eine Geschwindigkeit gilt[3]).

Die Leistung von Konzentrationsarbeit. Als ein wesentliches Charakteristikum der Betätigung der Drüsen wurde früher (S. 639 ff.) die Leistung von Konzentrationsarbeit, d. h. die Beförderung gelöster Stoffe gegen ein Konzentrationsgefälle hingestellt. Jedoch ist der biologische Mechanismus dieser ja mit Hilfe geeigneter semipermeabler Membranen leicht durchführbaren Arbeitsleistungen, wie ebenfalls früher auseinandergesetzt wurde, völlig unbekannt. Das brauchte indessen noch nicht zu hindern, dass ein Einblick in die energetischen Verhältnisse gewonnen würde. Aber auch da stösst man vorläufig auf unüberwindliche Schwierigkeiten, wie bereits die Betrachtungen auf Seite 643 lehren konnten, und wie an dieser Stelle noch etwas genauer auseinander gesetzt werden soll. Nehmen wir als Beispiel einer Sekretionsarbeit wieder die Bildung des Harns aus Blutplasma[4]), wobei wegen der qualitativ ähnlichen Beschaffenheit beider die Umbildung chemischer Komponenten des Blutes zu spezifischen Sekretstoffen ausser Betracht bleiben kann. Vereinfachen wir alsdann die Betrachtung zuerst so, dass wir allein die

---

[1]) Bernstein, Pflügers Arch. **122**, 129 (1908); auch **124**, 462 (1908).

[2]) F. W. Fröhlich, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **9**, 515 (1909.

[3]) Anm. bei der Korr.: Siehe hierzu auch E. Baur, Naturwissensch. Wochenschrift 13 Nr. 18. 1914.

[4]) Siehe dazu Dreser, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 303 (1892); Koeppe, Deutsche mediz. Wochenschr. 1903, 817; Galeotti, Arch. f. Physiologie 1902, 200; v. Rhorer, Pflügers Arch. **109**, 375 (1905); Göthlin, Skandinav. Arch. f. Physiol. **25**, 267 (1911).

molare Gesamtkonzentration von Blutplasma und Harn berücksichtigen, also annehmen, dass aus dem Plasma vom osmotischen Druck p_0 ein zum Plasma hypertonischer Harn vom osmotischen Druck p_1 hergestellt werden soll, so können wir uns die dazu nötige Arbeit mit Hilfe des in der Fig. 75 dargestellten Systems geleistet denken: Der grosse Raum A sei mit dem Plasma vom Druck p_0 gefüllt; der Raum B sei zunächst mit derselben Lösung gefüllt und repräsentiere dasjenige Quantum Blutflüssigkeit, aus dem durch Konzentrierung Harn gebildet werden soll. A und B seien weiter durch eine für den gelösten Stoff impermeable, für das Lösungsmittel permeable Wand getrennt. Dann kann durch Druck auf den Stempel, welcher im Zylinder C den Raum B abgrenzt, die Lösung in B konzentriert werden, wobei eine mit dem weiteren Vordringen des Stempels stetig wachsende osmotische Druckdifferenz $p - p_0$ zu überwinden ist. Die Arbeit, welche geleistet werden muss, um den Stempel über ein ganz kleines Volumen dv gegen $p - p_0$ vorwärts zu bewegen, beträgt alsdann mindestens, d. h. bei isotherm-reversibler Durchführung:

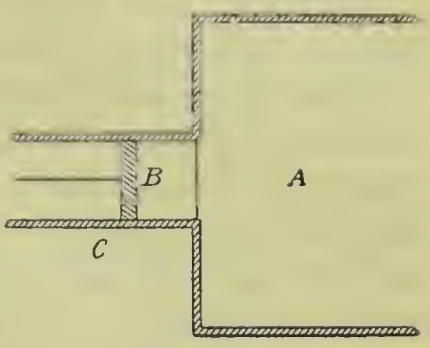


Fig. 75.

$$dA = (p - p_0)\,dv,$$

und die Gesamtarbeit, welche bis zur schliesslichen Erreichung des osmotischen Druckes p_1 in dem Raum B verrichtet werden muss, wobei der Raum B sein Volumen von v_0 auf v_1 verkleinert, ergibt sich durch Integration zu:

$$A = nRT \ln \frac{p_1}{p_0} - p_0 (v_0 - v_1),$$

wenn n die Anzahl Grammoleküle von gelöstem Stoff bedeutet, welche in B enthalten sind.

Dieser Ausdruck würde nun aber nur dann die Arbeit der Harnbildung bedeuten, wenn Harn und Blut zwei verschieden konzentrierte Lösungen eines einzigen gelösten Stoffes wären. In Wirklichkeit muss eine entsprechende Arbeit an jedem einzelnen der zahlreichen Harnbestandteile vollzogen werden, und diese Partialarbeiten müssen nach den Erörterungen auf Seite 643 für jeden Stoff eine andere Grösse haben. Die Berechnung setzt also eine Kenntnis aller molaren Konzentrationen von Harn und Plasma voraus, und selbst wenn diese Vor-

aussetzung erfüllt wäre, so würde die dann durchgeführte Berechnung nur die Arbeit ergeben, welche in minimo bei isotherm-reversibler Leitung aufzuwenden wäre. Bis zu welchem Grade dies aber zutrifft, ist unmöglich zu sagen.

Barcroft und Brodie[1]) haben nun ferner aus dem Sauerstoffverbrauch der tätigen Niere die Wärmetönung der die Sekretionsarbeit leistenden chemischen Reaktionen berechnet (s. auch S. 655), Tangl[2]) bestimmte sie direkt als Ausfall an Kalorien unmittelbar nach Exstirpation der Nieren und kam ungefähr zu den gleichen Werten, wie Barcroft und Brodie. Vergleicht man den so gefundenen Energiewert mit der nach der Gleichung S. 763 aus den Gesamtkonzentrationen berechneten Energie, so ergibt sich, dass jener 100—1000 mal grösser ist als diese. Jedoch erfordert hier bei der Niere wohl schon sozusagen die Erhaltung der Maschinerie einen grossen Energieaufwand, da auch bei Diuresen ohne Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, bei denen die Harnbildung einer Filtration sehr ähnlich wird (s. S. 655), der Gaswechsel nach Barcroft und Brodie sehr gross ist. —

Diese am Beispiel der Niere illustrierte Konzentrationsarbeit spielt wahrscheinlich im Leben der Organismen eine universelle Rolle. Nicht bloss, dass wir auf sie bei verschiedenen Geweben stossen, wie z. B. beim resorbierenden Darm (S. 607) oder bei den Lungen, welche unter gewissen Umständen den Sauerstoff gegen sein Gefälle zu befördern haben[3]). Sondern auch innerhalb der einzelnen Zellen ist Arbeit dieser Art zu vollziehen. So werden, ähnlich wie durch die Niere beim ganzen Tier, auch von einzelnen Zellen Exkretstoffe in Vakuolen abgeschieden und ausgestossen. Aber auch im Sinn der „chemischen Organisation der Zellen“ (S. 734) werden im Zellinnern wohl Stoffbeförderungen vorgenommen, um Stoffe zeitweilig voneinander getrennt zu halten. Endlich scheint auch die Ernährung der Zellen nach den Erörterungen des Kapitel 8 ein aktiver Vorgang zu sein, bei welchem Nahrungsstoffe durch irgendeine Arbeit der Plasmamembran ins Innere transportiert werden.

---

[1]) Barcroft und Brodie, Journ. of physiology **32**, 18 (1904) und **33**, 52 (1905); Ergebnisse der Physiologie **7**, 699 (1908).

[2]) Tangl, Biochem. Zeitschr **34**, 1 (1911); **53**, 36 (1913).

[3]) Siehe besonders: Douglas, Haldane, J. Henderson u. Schneider, Proceed. Roy. Soc. **85**, 576 (1912); Douglas u. Haldane, Journ. of physiol. **44**, 305 (1912). Über einen Versuch, die Arbeit der Sauerstoffsekretion durch die Lungen zu berechnen, s. A. V. Hill, Proceed. Physiolog. Soc. Journ. of physiol. **46**, (1913).

Arbeit zur Erzwingung unfreiwilliger Reaktionen. Im Stoffwechsel mancher Zellen treten unfreiwillige Reaktionen in den Vordergrund, deren Ablauf vom Reaktionsgleichgewicht entfernt und demnach die freie Energie nicht vermindert, sondern vermehrt (S. 745). Die Reduktion der Kohlensäure in der assimilierenden Pflanze ist z. B. solch ein Vorgang; denn das Gleichgewicht zwischen Kohle und Sauerstoff ist ja praktisch vollständig nach der Seite der Kohlensäure hin verschoben. Es braucht also gerade so einen Arbeitsaufwand, um Kohlenstoff und Sauerstoff wieder voneinander zu trennen, wie es, z. B. in Form von elektrischer Energie, einer Arbeit bedarf, um Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff zu zerlegen. Die Energetik der Kohlenstoffassimilation ist natürlich bei den grünen Pflanzen insofern von vornherein klar, als das Sonnenlicht die Energiequelle für diese unfreiwillige Reaktion darstellt. Aber dieselbe Reduktion der Kohlensäure kommt ja auch bei gewissen chlorophyllosen Pilzen und Bakterien, wie den Nitrit- und Nitratbakterien vor. Für diese Prozesse wird man wohl in erster Linie die Energetik gewisser sogenannter „gekoppelter Reaktionen" in Rechnung zu ziehen haben, auf deren Eigentümlichkeiten im allgemeinen, und auf deren spezielle Bedeutung für Fragen der Physiologie W. Ostwald[1]) hingewiesen hat. Unter gekoppelten Reaktionen versteht Ostwald solche Reaktionen, welche nicht beliebig unabhängig nebeneinander verlaufen können, sondern welche sich im Verlauf gegenseitig beeinflussen. Die bekanntesten und beststudierten dieser Reaktionen sind die sehr häufigen gekoppelten Oxydationen. Bei diesen handelt es sich darum, dass ein Stoff einen zweiten nur dann oxydiert, wenn noch ein dritter Stoff gegenwärtig ist, welcher mit oxydiert wird. Der erste, oxydierende Stoff heisst nach der Nomenklatur von Luther und Schilow[2]) der „Aktor", der zweite, zu oxydierende der „Akzeptor", der dritte der „Induktor". Beispielsweise wird As_2O_3 von $HBrO_3$ nur dann oxydiert, wenn noch ein als Induktor fungierendes Reduktionsmittel, z. B. SO_2, anwesend ist. Oder ein anderes Beispiel bilden die bekannten, sehr häufigen, namentlich von Manchot[3]) studierten induzierten Oxydationen mit Ferrosalz, bei denen neben der Oxydation des Akzeptors die Oxydation des zweiwertigen Eisens Fe^{II} über die Zwischenstufe Fe^{V} zu Fe^{III} zu erfolgen scheint; der Verlauf entspräche dann den Gleichungen:

---

[1]) Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 248 (1900) u. **47**, 127 (1904).

[2]) Luther u. Schilow, Zeitschr. f. physik. Chem. **42**, 641 (1903) u. **46**, 777 (1903).

[3]) Manchot, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 2479 (1901) u. Lieb. Ann. **325**, 93 und 105 1902).

$$HBrO_3 + Fe_2O_2 = HBr + Fe_2O_5$$
$$Fe_2O_5 + As_2O_3 = Fe_2O_3 + As_2O_5.$$

In allen diesen Fällen erinnert die Funktion des Induktors dadurch, dass er die an und für sich nicht oder eventuell nur langsam verlaufende Reaktion zwischen Aktor und Akzeptor in Gang bringt, an die Funktion der Katalysatoren; unterschieden sind die induzierten Reaktionen von den Katalysen dadurch, dass der Induktor allmählich während der Reaktion verbraucht wird. Dass dies aber nur einen graduellen Unterschied ausmacht, ergibt sich daraus, dass, wie wir sahen (z. B. S. 672 und 683), ja auch manche Katalysatoren mit den Komponenten des katalysierten Vorganges in gewissem Masse in Reaktion treten.

Für uns ist nun hier folgendes vor allem von Interesse: bei manchen Reaktionskoppelungen liegen die Verhältnisse so, dass die Reaktion zwischen Aktor und Akzeptor gar nicht freiwillig erfolgen kann, sondern nur unfreiwillig, d. h. unter Zufuhr von Energie, und dass diese unfreiwillige Reaktion durch die Koppelung — und nach Ostwald eben allein durch die Koppelung — ermöglicht wird, indem die freie Energie der durch die Koppelung entstehenden Reaktionszwischenstufe für die Umwandlung des Akzeptors ausgenutzt wird[1]). So reicht z. B.[2]) die bei der Reduktion von $HBrO_3$ zu HBr freiwerdende Energie nicht aus, um As_2O_3 zu As_2O_5 zu oxydieren; diese Oxydation wird aber durch den Übergang von Fe_2O_5 in Fe_2O_3 erzwungen.

Nach diesem Prinzip ist die Verwirklichung mancher unfreiwilliger Reaktionen, welche in Organismen vorkommen, durchführbar zu denken, so die vorher genannte Assimilation des Kohlenstoffs bei den Nitrit- und Nitratbakterien, bei denen die freie Energie der Oxydation von Ammoniak zu salpetriger Säure bzw. der Oxydation von salpetriger Säure zu Salpetersäure für den Reduktionsvorgang Verwendung findet. Auch manche Synthesen im höheren Tier werden wohl durch diesen Modus zuwege gebracht, wie etwa die Bildung von Fett aus Kohlehydrat; ferner könnte die Rückbildung der Milchsäurevorstufe aus Milchsäure bei dem Oxydationsprozess, welcher die Restitutionsphase der Muskelaktion ausfüllt (siehe S. 758), durch gekoppelte Oxydation statt-

---

[1]) Siehe näheres bei Luther, Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 488 (1900) u. **36**, 385 (1901).

[2]) Luther u. Schilow, Zeitschr. f. physik. Chemie **46**, 777 (1903).

finden[1]). Endlich ist [nach Meyerhof[2])] zu erwägen, ob nicht die fortwährende Wiederherstellung chemischer Ungleichgewichte, die immer wieder von selbst rückgängig zu werden suchen, aber für die Funktionstüchtigkeit jeder Zelle eine Notwendigkeit sind, die „Ursache" für den hohen respiratorischen Stoffwechsel sind, welcher im allgemeinen die lebenden, eine äussere Arbeit zumeist nicht leistenden Zellen auszeichnet.

Die Lichtenergie. Dass bei den grünen Pflanzen die Erzwingung unfreiwilliger Reaktionen, die Vermehrung der freien Energie durch das Sonnenlicht erfolgt, daran wurde bereits erinnert. Man kann sich diese Arbeitsspeicherung durch das Licht vielleicht durch folgendes Beispiel am klarsten machen: Silber und Chlor vereinigen sich im Dunkeln vollständig zu Chlorsilber, welches dem Gleichgewichtszustand des Systems (Silber + Chlor) entspricht. Dieses Gleichgewicht verwandelt in bekannter Weise das Licht in ein Ungleichgewicht, indem es umgekehrt $AgCl$ in Cl_2 und Ag (bzw. Ag_2Cl) spaltet, und wie jedes Ungleichgewicht, so vermag auch dieses Arbeit zu leisten. Belegt man z. B. zwei Metallplatten mit Chlorsilber, taucht sie in einen Elektrolyten, verbindet die Platten durch einen Draht und belichtet die eine Platte, während man die andere im Dunkeln hält, so fliesst ein „photoelektrischer" Strom in dem Sinne, dass er das Ungleichgewicht aufzuheben sucht[3]). Prinzipiell gleichartig ist der von Luther und Weigert[4]) studierte Vorgang der photochemischen Umwandlung von Anthracen in Dianthracen; hier handelt es sich aber insofern um noch übersichtlichere Verhältnisse, als der behandelte Vorgang sich ganz und gar im homogenen System abspielt. Wird eine Lösung von Anthracen in siedendem Phenetol oder Anisol mit einer konstanten Lichtquelle bestrahlt, so verwandelt sich das Anthracen bis zu einem bestimmten Gleichgewicht mit dem Ausgangsstoff in Dianthracen, das bei Wegnahme der Lichtquelle sich wieder völlig in Anthracen zurückbildet[5]). Das bei der

[1]) Siehe dazu Engler und R. O. Herzog, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **59**, 374 (1909).

[2]) Meyerhof, Zur Energetik der Zellvorgänge. Abhandl. der Friesschen Schule, N. F. IV Heft 3 (1913).

[3]) Becquerel, Compt. rend. de l'Acad. **9**, 145 u. 561 (1839). Nach Luggin, Zeitschr. f. physik. Chemie **14**, 385 (1894) u. **23**, 577 (1897).

[4]) Luther und Weigert, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 297 (1905) und **53**, 385 (1905).

[5]) Siehe auch die Versuche von Marckwald, Zeitschr. f. physik. Chem. **30**, 140 (1899), und H. Biltz, ebenda **30**, 527 (1899) über „Phototropie" von Chinochinolinchlorid, Tetrachlorketonaphtalin, Benzaldehydphenylhydrazon u. a.; diese Verbindungen ändern bei der Belichtung ihre Farbe und nehmen im Dunkeln wieder die ursprüngliche Farbe an.

Belichtung entstehende Gleichgewicht ist kein echtes (S. 741), sondern ein Gleichgewicht, welches ganz nach Art der „dynamischen" Gleichgewichte stets arbeitsfähig ist nach Massgabe seines Abstandes vom echten Gleichgewicht, und welches nur der konstanten Zufuhr der Lichtenergie seine Existenz verdankt. Ähnliche Gleichgewichtsverschiebungen spielen sich unter Lichteinfluss auch im Gasraum ab; so sind die Ozonisierung des Sauerstoffs, die Dissoziation von trockenem Kohlendioxyd in Kohlenoxyd und Sauerstoff, die Spaltung von Chlorwasserstoff in Chlor und Wasserstoff mit Arbeitsspeicherung verbundene Reaktionen.

Gehen wir nun zu den photochemischen Prozessen über, welche sich in den Organismen abspielen, so können wir die verbreitetste photochemische Reaktion, die Photosynthese der Kohlehydrate in den grünen belichteten Pflanzen, direkt mit den genannten unorganischen Vorgängen vergleichen. Hier wird das Gleichgewicht Kohlensäure + Wasser unter Verbrauch von Lichtenergie in das arbeitsfähige Ungleichgewicht Kohlehydrat + Sauerstoff verwandelt das im Dunkeln wieder zum Ausgangspunkt zurückkehrt. Komplizierter liegen die Verhältnisse hier nur deshalb, weil das Licht allein mit Hilfe des Chlorophylls, bzw. sogar des in lebende Zellen eingeschlossenen Chlorophylls seine Arbeit verrichten kann.

Über die sonstigen bekannten Einflüsse des Lichtes auf das Verhalten der Organismen, deren Zahl ungemein gross ist, ist an dieser Stelle nicht viel zu sagen. Meistens handelt es sich bei Pflanzen und Tieren um Einflüsse auf das Wachstum und auf die Bewegung. Ob diese Einflüsse aber auf photochemische Reaktionen zurückzuführen sind, in denen die freie Energie des Systems vermehrt wird, oder ob es sich um den weit häufigeren Fall von Lichtwirkung handelt, bei dem das Licht, genau wie ein Katalysator, eine dem Gleichgewicht zustrebende Reaktion beschleunigt, also die freie Energie gerade umgekehrt schneller verschwinden macht (einen Fall der Art siehe S. 699), darüber ist gegenwärtig nichts bestimmtes zu sagen.

In manchen Fällen ist die Reversibilität eines photochemischen Vorganges nach Art der Anthracen-Dianthracenumwandlung nur eine scheinbare[1]). Eine grüne Ferrioxalatlösung wandelt sich z. B. bei intensivem Licht in eine durch Ferrooxalatlösung rot gefärbte Lösung um und wird im Dunkeln durch Rückbildung von Ferrioxalat wieder grün. Dass es sich dabei nur um eine scheinbare Reversibilität handelt, geht daraus hervor, dass die Umkehrung sich nicht beliebig oft wiederholen lässt. Die Erklärung ist folgende: im Licht zerfällt Ferrioxalat, indem sich Ferro-

[1]) Luther und Plotnikow, Zeitschr. f. physik. Chem. 61, 513 (1908).

oxalat und Kohlensäure bilden, im Dunkeln wird Ferrooxalat durch den Luftsauerstoff zu Ferrioxalat oxydiert. Es handelt sich also um zwei ganz verschiedene Reaktionen, und der Oxalsäureverbrauch bei der Lichtreaktion führt zum schliesslichen Stillstand.

Etwas Ähnliches liegt nach Luther und Plotnikow bei der Bleichung des Sehpurpurs durch das Licht und seiner Regeneration im Dunkeln vor, da auch diese Umkehr [nach Garten[1])] nicht beliebig oft wiederholt werden kann.

Die Wärmeenergie. Fragen wir nach noch weiteren Mitteln, welche den Organismen zu Gebote stehen, um unter gewöhnlichen Verhältnissen unfreiwillige chemische Vorgänge herbeizuführen, so liesse sich vielleicht noch erwägen, ob nicht durch den lebhaften lokalen Ablauf mancher exothermer Reaktionen in den Zellen in einzelnen Bezirken derselben zeitweise so viel Wärme angehäuft werden könnte, dass allein die Temperaturerhöhung andere Reaktionen, welche bei niedrigerer Temperatur exotherm verlaufen, umzukehren vermag, so dass sie nun den endothermen Gang nehmen. Man mag einwenden, dass entsprechende beträchtliche Temperaturerhöhungen niemals thermometrisch oder thermoelektrisch nachgewiesen sind; indessen ist die Möglichkeit solcher lokaler starker Erwärmungen sicher nicht zu bestreiten[2]) und der Mangel ihres Nachweises könnte auf Rechnung der groben Gestalt der Instrumente gesetzt werden.

Wenn demnach ein Einfluss der Wärme in dem eben genannten Sinn nicht als sicher hingestellt werden kann, so ist doch hier die Bedeutung der Wärme noch in anderer Hinsicht zur Sprache zu bringen. Erstens müssen wir auf eine früher angeschnittene Frage zurückkommen, nämlich auf die Frage nach den Mitteln, mit denen im Organismus möglichst rasch freie Energie disponibel gemacht werden kann (siehe dazu S. 752). Das Hauptmittel dafür sind ja unzweifelhaft die Fermente. Dazu kommt dann aber als nächstwichtiges Moment die Temperaturerhöhung; denn auch durch diese werden die chemischen Reaktionen beschleunigt, und zwar ganz erheblich. Zweitens ist dann der Einfluss der Temperatur auf die Lage des Gleichgewichts bei reversiblen Reaktionen zu diskutieren.

Einfluss der Temperatur auf die Geschwindigkeit der Reaktionen im Organismus. Setzen wir als Mass der Reaktionsgeschwindigkeit den Geschwindigkeitskoeffizienten k, so ist die Zunahme der Geschwindigkeit durch Steigerung der Temperatur etwa bei der Umwandlung von in Wasser gelöster Dibrombernsteinsäure in Brommaleïnsäure und Bromwasserstoff nach der Gleichung:

[1]) Garten, Graefes Arch. f. Ophthalm. 59, 112 (1906).

[2]) Siehe dazu: Cremer, Zeitschr. f. Biol. 46, 77 u. 101 (1904).

$$COOH.(CHBr)_2.COOH = COOH.CH.CBr.COOH + HBr$$

durch die folgenden k-Werte [nach van't Hoff[1])] repräsentiert:

t	k	t	k
15°	0·00000967	70·1°	0·00169
40°	0·0000863	80°	0·0046
50°	0·000249	89·4°	0·0156
60·2°	0·000654	101°	0·0318

Die Tabelle lehrt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit nicht etwa der Temperatur proportional ansteigt, sondern weit rascher. Aus den k-Werten kann man ersehen, dass jede Temperatursteigerung um 10° die Reaktionsgeschwindigkeit annähernd verdreifacht.

Die Beschleunigung ist keineswegs eine Eigentümlichkeit der hier gerade angeführten Reaktionen, sondern man findet, dass der Geschwindigkeitskoeffizient vieler Reaktionen über ein Temperaturintervall von 10° hin auf das Doppelte bis Dreifache anwächst. Diese von van't Hoff aufgestellte Regel, die Reaktionsgeschwindigkeit-Temperaturregel oder kurz RGT-Regel hat aber zahlreiche Ausnahmen, erstens insofern als die Geschwindigkeitszunahme mit der Temperatur eine sehr komplizierte Funktion ist, so dass nicht einmal für eine und dieselbe Reaktion von einem einzigen Temperaturkoeffizienten für das Intervall von 10° (Q_{10}) gesprochen werden kann — denn im allgemeinen nimmt Q_{10} bei höheren Temperaturen mehr und mehr ab, Q_{10} hat ferner für Reaktionen in wässeriger Lösung zwischen 10 und 20° häufig ein Maximum u. a. [Trautz und Volkmann[2])] —; zweitens kommen auch bei gewöhnlicher Temperatur bei manchen Reaktionen kleinere, bei anderen weit grössere Q_{10}-Werte vor, als 2 bis 3 — so beträgt z. B. bei der Verseifung mancher Ester Q_{10} zwischen 0 und 10° nur 1·4—1·6 (Trautz und Volkmann); bei der Umlagerung von Bromdiazoniumchlorid ist Q_{10} für dasselbe Intervall 0—10° fast gleich 7 [Hantzsch und Smythe[3])].

Wir haben die RGT-Regel von van't Hoff schon früher erwähnt (S. 699); es zeigte sich nämlich, dass auch die Geschwindigkeit vieler katalytischer Reaktionen durch Temperatursteigerung um 10° verzweifacht bis verdreifacht wird. Gehen wir nun von den Einzelreaktionen

[1]) van't Hoff, Vorlesungen, Heft 1, 223.

[2]) Trautz und Volkmann, Zeitschr. f. physik. Chemie **64**, 53 (1908).

[3]) Nach v. Halban, Über den Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Habilitationsschrift Würzburg 1909. Dort auch weitere Beispiele.

zu den Reaktionssystemen mit Enzymkomplexen über, d. h. zu den Organismen, so finden wir auch dort das gleiche.

Die folgende Tabelle z. B. enthält nach den Versuchen von Clausen[1]) die Kohlensäuremengen in Milligrammen, welche bei verschiedenen Temperaturen von 100 g Lupinenkeimlingen, Weizenkeimlingen und Syringablüten in einer Stunde abgegeben werden, und die Quotienten der Mengen, die einem Temperaturintervall von 10° entsprechen:

t	Lupinenkeimlinge		Weizenkeimlinge		Syringablüten	
0°	7·27	} 2·5	10·14	} 2·8	11·60	} 2·5
10°	18·11		28·95		30·00	
20°	43·55	} 2·4	61·80	} 2·1	78·85	} 2·6
30°	85·00		100·76		108·00	
40°	115·90		109·90		176·10	
50°	46·20		63.90		152·80	

Danach ergibt sich im Temperaturgebiet von 0—20° im Mittel eine Steigerung des Stoffwechsels um das 2·5 fache, also die Wiederholung der häufig geltenden Regel, auch wo es sich nicht um eine einzelne Reaktion, sondern um ein kompliziertes Reaktionssystem handelt!

Auch die Geschwindigkeit der Entwicklung von Tieren kann zur Illustrierung der *RGT*-Regel dienen. Oskar Hertwig[2]) untersuchte den Einfluss der Temperatur auf die Entwicklung des eben befruchteten Eies von Rana fusca und Rana esculenta. Er machte das so, dass er die Ausbildung von auffälligen Vorsprüngen, Vertiefungen oder Falten an der äusseren Gestalt als Zeichen der Erreichung eines bestimmten Entwicklungsstadiums nahm. Solch ein Stadium ist z. B. gekennzeichnet durch die Gastrulaform, bei der der Urmund eben zum Ring geschlossen ist, oder durch die embryonale Form, an der gerade das Medullarrohr sich geschlossen hat, und an dessen Kopfende die Haftnäpfe angelegt sind, oder durch die 9 mm lange Form, an der eben als erste Anlage des Kiemendeckels eine quere Hautfalte aufgetreten ist. Hertwig fand, dass die verschiedenen markanten Entwicklungsprodukte in dem Temperaturintervall von 6—24° umso rascher erreicht werden, je höher die Temperatur ist, dass also die Entwicklungsgeschwindigkeit mit der Temperatur wächst, und zwar in demselben Masse, wie auch die Kohlen-

[1]) Clausen, Landwirtschaftl. Jahrbücher 19, 893 (1890); siehe ferner: G. Matthaei, Philos. Transart. Roy. Soc. Ser. B 197, 47 (1894).

[2]) O. Hertwig, Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. 51, 319 (1898).

säureproduktion bei den Pflanzen oder der Umsatz vieler einfacher chemischer Systeme mit der Temperatur wächst. Die folgende Tabelle enthält die Resultate, die Hertwig bei der Beobachtung von sieben verschiedenen Entwicklungsstadien bekam[1]); die Zahlen bedeuten die Entwicklungsgeschwindigkeiten bei den verschiedenen Temperaturen im Vergleich zu der bei 6°, die gleich 1 gesetzt ist. Man sieht, wie durch eine Steigerung der Temperatur um 10° wieder die Geschwindigkeit verdoppelt bis verdreifacht wird:

t	Stad. 1	Stad. 2	Stad. 3	Stad. 4	Stad. 5	Stad. 6	Stad. 7
6°	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0
10°	1·2	1·4	1·4	1·5	1·6	1·6	1·8
15°	2·3	2·3	2·25	2·4	3·0	3·0	3·5
20°	3·9	4·7	4·5	4·6	5·5	5·5	6·0
24°	4·95	5·6	6·0	6·0	7·0	7·0	7·5

In ähnlicher Weise gilt es für die Entwicklung der Eier von Seeigeln, Mollusken, Käfern, Fischen u. a., für die Keimung von Samen, für die Kohlensäureproduktion bei Fröschen und Regenwürmern, für die Resorption von Wasser durch die Haut von Fröschen, für die Geschwindigkeit der Fortpflanzung des Erregungsprozesses, für die Frequenz der Rhythmen des Herzschlages, der Atmung, der pulsierenden Vakuolen u. a., dass Q_{10} etwa 2—3 beträgt[2]).

Es ist aber fast selbstverständlich, dass bei organischen Gebilden Temperatursteigerung nicht ad infinitum auch die Reaktionsgeschwindigkeit steigert. Denn es braucht kaum gesagt zu werden, dass die lebenswichtigen Eiweisskörper ja grösstenteils bei höheren Graden koagulieren. Aber auch die Empfindlichkeit der Stoffwechselregulatoren, der Fermente, gegen Wärme ist bekannt, und diese Empfindlichkeit hängt wohl mit dem kolloiden Charakter der Fermente zusammen, demzufolge sie sich in ihren Lösungen stetig verändern und umso rascher sich verändern, je höher die Temperatur. Es ist also aus mehr als einem Grunde zu begreifen, dass die vorher besprochene Kohlensäureproduk-

[1]) Nach einer Umrechnung von Cohen, Vorlesungen über physik. Chemie 1901, 45.

[2]) Zusammenfassende Darstellungen und Literaturübersichten siehe bei Abegg, Zeitschr. f. Elektrochemie **11**, 528 (1905); Herzog, ebenda **11**, 822 (1905); Kanitz, ebenda **13**, 707 (1907); Herzog, Physik. Chemie der Fermente in Oppenheimer, die Fermente u. ihre Wirkungen 3. Aufl. (1910); Snyder, Americ. Journ. of. physiol. **22**, 309 (1908); Ganter, Pflügers Arch. **146**, 185 (1912). Siehe auch: Demoll und Strohl, Biolog. Zentralbl. **29**, 427 (1909).

tion der Pflanzenkeimlinge und Blüten schon oberhalb 25° nicht mehr so durch weitere Erwärmung gesteigert wird, wie es dem allgemeinen Gesetze entspricht, und dass oberhalb 40° sogar die scheinbar paradoxe Erscheinung hervortritt, dass Wärmezufuhr die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzt (siehe die Tabelle S. 771). Es kommt also die Erscheinung des Temperaturoptimums zur Geltung, die ja ein ausserordentlich häufiges Vorkommnis in der Biologie ist[1]). Ein physikochemisches Analogon dazu wurde früher (S. 711) erwähnt.

Weniger selbstverständlich erscheint zunächst eine Tatsache, auf welche kürzlich von Masing[2]) hingewiesen wurde, nämlich dass, während bei mittleren Temperaturen die *RGT*-Regel gilt, bei tiefen Temperaturen die physiologischen Temperaturkoeffizienten oft sehr gross werden. Er führt u. a. folgende Daten an:

Gärung von Hefezellen nach Slator:		Atmung roter Blutkörperchen nach Warburg u. Usui:	
5°—15°	Q_{10} = 5·6	0° —16·4°	Q_{10} = 5·0
10 —20	3·8	16·4—28	3·2
20 —30	2·2	28 —38	2·4

Eine gewisse Erklärung hierfür glaubt Masing aus Beobachtungen über den Einfluss der Temperatur auf die Permeabilität menschlicher Blutkörperchen für den Traubenzucker herleiten zu können. Der Eintritt des Traubenzuckers bis zum Gleichgewicht, welcher, nach dem osmotischen Verhalten der Blutkörperchen in der Zuckerlösung zu schliessen (siehe S. 366 ff.), vielleicht ein einfacher physikalischer Vorgang ist, wird nämlich durch Temperatursenkung stark verzögert (siehe auch S. 443). Masing fand folgende Werte:

Temperatur	Dauer d. Ausgleichs	Temperaturintervall	Q_{10}
0·5°	18 Stunden	0°—10°	12
5·5	4·5	5 —15	6
10	1·5	10 —15	4
15	0·75	10 —25	2·7
25	0·3	15 —25	2·25

Nimmt man an, dass der Durchtritt auf Auflösung in der Plasmahaut beruht (siehe Kap. 8), so könnten verschiedene Umstände zur Er-

[1]) Siehe dazu Jost, Biolog. Zentralblatt **26**, 225 (1906).

[2]) Masing, Pflügers Arch. **156**, 401 (1914).

klärung dieses grossen Temperatureinflusses herangezogen werden. Masing benutzt sein Ergebnis zu dem Hinweis, dass vielfach die Funktionen der Tiere und Pflanzen davon abhängen werden, mit welcher Geschwindigkeit den beteiligten Zellen Reaktionsmaterial geliefert wird, dass also der starke Gang der Q_{10}-Werte, welcher eine verbreitete Erscheinung bei physiologischen Vorgängen zu sein scheint, durch seine Beobachtungen über die Abhängigkeit der Permeabilität von der Temperatur zu erklären sei. —

Oft werden aber tierische und pflanzliche Organismen schon durch Temperaturen geschädigt, bei denen eine Eiweisskoagulation noch lange nicht in Betracht kommt, und auch wohl die Funktion der Fermente noch kaum geschädigt wird. Es gibt ja Pflanzen, die schon bei einer Steigerung ihrer Umgebungstemperatur auf 20° zugrunde gehen. Andererseits kommt es vor, dass Pflanzen schon bei + 1 bis 3° sterben[1]), also wenn Gefrieren noch nicht in Frage kommt, und beim höheren Tiere genügen ja schon geringfügige Abkühlungen des Körperinnern, um den Tod herbeizuführen. In diesen Fällen ist noch ein anderer Einfluss der Temperatur mitzudiskutieren, nämlich derjenige auf das chemische Gleichgewicht (siehe S. 678).

Einfluss der Temperatur auf die chemischen Gleichgewichte im Organismus. van 't Hoffs Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht sagt aus, dass „steigende Temperatur das unter Wärmeabsorption gebildete System, fallende Temperatur das unter Wärmeabgabe gebildete begünstigt" (S. 678). Ist dieses Prinzip auf die Verhältnisse in den Organismen zu übertragen, dann müsste, da wir es bei ihnen mit Systemen zu tun haben, die unter Wärmetönung arbeiten, jede Temperaturänderung das Gleichgewicht der Stoffe in ihnen verschieben. Dann könnte man es aber auch begreifen, wenn unter Umständen solche Verschiebung die ganze Verkettung und gegenseitige Abstimmung vielfacher Reaktionen, von der früher die Rede war, zunichte machte, da ja die Wärmetönung der Einzelreaktionen verschieden, also auch der Einfluss einer Temperaturschwankung auf ihr Gleichgewicht verschieden gross sein muss[2]).

In der Tat existieren Anzeichen dafür, dass durch Wärme- und Kälteeinwirkung ein Gleichgewicht in einem Organismus sich hin und

---

[1]) Siehe Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl., 2, 288 ff. (1901).

[2]) Da die Temperaturkoeffizienten der einzelnen Reaktionen verschieden gross sind, so kann eine Temperaturänderung allein schon infolge der Veränderung der Geschwindigkeiten genügen, um eine Störung der normalen Reaktionsverkettung zu verursachen.

her schieben lässt. Sehr anschaulich geschieht dies in einem von Fitting[1]) angeführten Beispiel: die Blütenblätter von Erodium gruinum und Erodium ciconium sind bei niederen Temperaturen (bis etwa 20°) blau, bei höheren Temperaturen schlägt die Farbe rasch in Rosa um, bei noch höheren Temperaturen werden sie farblos. Kühlt man wieder ab, so kehren die ursprünglichen Farbentöne der Reihe nach zurück. Dieselbe Eigenschaft hat der Blütenfarbstoff auch noch nach Tötung der Zellen, ja sogar in wässeriger und alkoholischer Lösung; nur hat sich die Regeneration hier zeitlich verändert.

Eine quantitative Bestätigung des Prinzips vom beweglichen Gleichgewicht enthält das folgende Beispiel: Die Verbindung von Hämoglobin und Sauerstoff ist ein exothermer Vorgang; Temperatursteigerung muss also den endothermen Vorgang, d. h. die Dissoziation des Oxyhämoglobins begünstigen. Barcroft und A. V. Hill[2]) zeigten nun, dass dies in der Tat zutrifft, sie zeigten aber auch ferner, dass diese Gleichgewichtsverschiebung durch die van 't Hoffsche Gleichung (S. 678):

$$\frac{d \ln k}{dT} = -\frac{U}{RT^2}$$

dargestellt wird. Barcroft und Hill bestimmten zu diesem Zweck als Mass der Gleichgewichtskonstanten k bei verschiedenen Temperaturen die prozentischen Sättigungen des gelösten Hämoglobins mit Sauerstoff bei konstanter Sauerstoffspannung und bei verschiedenen Temperaturen (siehe S. 107) und berechneten mit den erhaltenen k-Werten nach der van 't Hoffschen Gleichung U, die Wärmetönung bei der Bildung von 1 Mol Oxyhämoglobin; sie erhielten als Mittelwert 28000 Kalorien. Sie stellten dann ferner fest, dass bei der Verbindung von 1 Gramm Hämoglobin mit Sauerstoff 1·85 Kalorien gebildet werden. Dann muss das Molekulargewicht des Hämoglobins $\frac{28000}{1{\cdot}85} = 15200$ betragen. Da dieser Wert mit den auf anderen Wegen gefundenen recht gut übereinstimmt (siehe S. 273), so ist die Gleichung von van 't Hoff verifiziert.

So sehen wir also das Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht auch in den Organismen wirken[3]), und damit werden uns die sonst

[1]) Fitting, Zeitschr. f. Botanik 4, 81 (1912).

[2]) Barcroft und A. V. Hill, Journ. of physiol. 39, 81 (1910).

[3]) Die vermehrte Bildung von Zucker auf Kosten von Stärke bei Temperatursenkung in vielen Pflanzenteilen kann wegen der geringen Wärmetönung der hydrolytischen Stärkespaltung nach Euler (Pflanzenchemie II, 236, Braunschweig 1909) nicht durch das Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht allein erklärt werden.

vielfach unverständlichen Schädigungen durch die maximalen und minimalen Temperaturen begreiflich; es wird uns weiter begreiflich, dass sich vor den gefährlichen Schwankungen der Temperatur die Organismen durch thermoregulatorische Einrichtungen zu schützen suchen, und die höchstdifferenzierten Tiere am meisten, weil in der grossen Reaktionsgeschwindigkeit ihrer Protoplasmakomponenten, die durch Fermente und hohe Temperatur bedingt wird, zwar der unendlich grosse Vorteil der raschen Reaktionsfähigkeit gelegen ist, aber auch die Gefahr, leichter aus dem Gleichgewicht zu kommen als Systeme, deren Komponenten träger reagieren. —

Einfluss von Druck auf die Organismen. Kehren wir nun noch einmal zurück zu der Frage nach den Mitteln, deren sich die Organismen zur Beschleunigung der Prozesse in ihnen bedienen können! Ausser den beiden eben besprochenen Vorrichtungen, den Katalysatoren und der Wärme, ist noch ein Mittel zu erörtern, die Variierung des Druckes. Allerdings kann dies Mittel, wie wir gleich sehen werden, nur in beschränktem Mass für physiologische Fragen in Betracht gezogen werden.

Für viele Fälle ist nämlich gezeigt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit in Lösungen durch Druck nur wenig beeinflusst wird; die Inversion in einer 20%igen Rohrzuckerlösung mit Hilfe von normaler Salzsäure wird z. B. durch 100 Atmosphären nur um 1% verlangsamt. Jedoch werden in anderen Fällen chemische Gleichgewichte in einer für physiologische Vorgänge durchaus erheblichen Weise verschoben. So hat Tammann[1]) gezeigt, dass bei den schwachen Elektrolyten der Dissoziationsgrad unter dem Einfluss von einigen hundert Atmosphären bedeutend, um 10—20% und mehr gesteigert werden kann. Da nun schwache Säuren und Basen mannigfacher Art in den Organismen vorkommen, so wird man damit rechnen können, dass unter Druckeinfluss durch Vermehrung der aktiven *H*- oder *OH*-Ionen physiologische Zustandsänderungen zu beobachten sind. In der Tat fanden Chlopin und Tammann[2]), dass bei ca. 300 Atmosphären Wachstum, Teilung, Virulenz und andere Erscheinungen bei den Mikroorganismen verringert werden, und Ebbecke[3]) teilte kürzlich Beobachtungen mit, nach denen eine rasche allseitige Drucksteigerung von 0 auf 300 bis 400 Atmosphären bei Muskeln, die in physiologische Kochsalzlösung oder in Öl eingebettet sind, eine Zuckung auslöst, selbst wenn die Muskel durch Auslaugen

[1]) Tammann, Zeitschr. f. Elektrochemie **16**, 592 (1910).
[2]) Chlopin u. Tammann, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. 1900.
[3]) Ebbecke, Pflügers Arch. **157**, 79 (1914).

mit Rohrzuckerlösung (siehe S. 496) oder durch Narkose für den elektrischen Strom vorher unerregbar gemacht wurden, und dass eine etwas länger währende Aufrechterhaltung des hohen Druckes eine (reversible) Dauerkontraktur erzeugt. Ebbecke ebenso wie schon Chlopin und Tammann ziehen für die physiologischen Wirkungen die Möglichkeit einer Steigerung der H^+- oder OH^--Konzentration durch den Druck in Frage.

Von allgemeinerer biologischer Bedeutung, als diese Beobachtungen bei exzessivem allseitigen Druck, sind die Beobachtungen an Systemen, in denen eine Gasphase vorkommt, sei es, dass das ganze System aus einem Gase oder einer Gasmischung besteht, sei es, dass neben flüssigen und festen Phasen Gasphasen existieren. Denn, da ein Gasvolumen vom Druck sehr stark abhängig ist, so ändert sich mit dem Druck die Konzentration in dem System, und in dem zweiten Fall nicht bloss in der Gasphase, sondern auch in der flüssigen Phase, in der sich das Gas, nach dem Henryschen Gesetz, dem Druck entsprechend löst. Und mit der Konzentration ändert sich die Reaktionsgeschwindigkeit. Dem zweiten Fall entsprechen die Organismen, wenn man als ein System sie selbst samt ihrem Medium rechnet. Das Medium ist entweder Luft, deren Sauerstoffanteil gelöst an den Stoffwechselvorgängen teilnimmt, oder es ist Wasser, in dem sich der Sauerstoff der Luft entsprechend seinem Partialdruck löst und von da aus sich auf die Organismen verteilt. Wenn wir nun den Einfluss der Druckwirkung in solch einem zusammengesetzten System auf den Stoffwechsel der zu dem System gehörigen Organismen studieren, so sind die Untersuchungen natürlich nicht annähernd von dem allgemeinen Interesse, das die Untersuchung der Beschleunigungen durch Katalysatoren und durch Wärme beanspruchte, weil bei diesen die Beschleunigung sich auf sämtliche chemischen Vorgänge innerhalb der Organismen erstreckte, während die Drucksteigerung nur für die Reaktionen von Bedeutung ist, an denen sich der Sauerstoff selbst mitbeteiligt. Aber gerade die Erscheinungen bei dieser speziellen Beeinflussung durch Druck sind, vom Standpunkt der physikalischen Chemie aus betrachtet, sehr merkwürdig.

Einfluss des Sauerstoffdruckes auf die Oxydationen. Es ist schon lange bekannt, dass viele Organismen das Leben in komprimiertem Sauerstoff nicht vertragen (P. Bert)[1]. Die Kompression an und für sich ist nicht das Schädliche, denn es macht den Organismen nichts, wenn sie unter 10—12 Atmosphären Druck leben, wovon nur eine auf

[1] P. Bert, La pression barométrique, 1878.

Rechnung von Sauerstoff und die anderen etwa auf Rechnung von Stickstoff kommen. Sondern es ist speziell der erheblich komprimierte Sauerstoff, welcher schädigt. Die höheren Organismen gehen dabei sonderbarerweise ganz und gar unter den Symptomen des Sauerstoffmangels zugrunde, wie wenn sie sich in einer reinen Wasserstoffatmosphäre befänden. Ganz allmählich entwickelt sich eine Lähmung des Nervensystems, die Atmung verlangsamt sich, und meist sterben die Tiere ruhig, ohne vorausgehende Krämpfe; so verhalten sich z. B. Frösche und Mäuse (Lehmann)[1]; aber auch ausgeschnittene Foschherzen, die für gewöhnlich 24—48 Stunden pulsieren, schlagen unter 10 bis 12 Atmosphären Sauerstoffdruck nur 8—9 Stunden lang. Ferner zeigt sich derselbe schädliche Einfluss bei allen höheren Pflanzen[2], deren Wachstum und Atmung unter der Pression sich vermindern. Auch manche Bakterien ziehen Sauerstoff von niederem Druck dem komprimierten vor (Engelmann)[3]. Natürlich muss die Verdichtung ein gewisses Mass überschritten haben, ehe die Schädigung beginnt. Schwache Kompressionen sind indifferent oder wirken sogar manchmal bei Pflanzen wachstumsbeschleunigend[4], wie man es wohl, der grösseren Dichte des reagierenden Sauerstoffes entsprechend, von vornherein erwarten könnte.

Hier haben wir also ein ähnliches Paradoxon vor uns, wie vorher, als wir etwa die Verlangsamung des respiratorischen Gaswechsels bei Pflanzen durch Temperatursteigerung beobachteten.

Die Verlangsamung der Verbrennungen im Organismus unter hohen Sauerstoffdrucken ist nun keine Erscheinung, die an die Lebensprozesse gebunden ist, sondern kommt auch sonst vor unter einfachen Verhältnissen, bei denen man den Vorgang messend verfolgen kann. Schon Davy wusste, dass Phosphor in reinem Sauerstoff nicht leuchtet; man muss den Sauerstoff mit einem anderen Gas oder in der Luftpumpe verdünnen, damit der Phosphor in ihm verbrennt. Ähnlich ist es mit dem Wasserstoff; Mitscherlich[5] fand, dass er sich bei Sauerstoffzumischung in einem Kolben unter 760 mm Druck bei 609° entzündete, unter 365 mm Druck schon bei 546°; die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen den beiden Gasen war durch die Druckerniedrigung also

---

[1] K. B. Lehmann, Pflügers Arch. **33**, 173 (1884).

[2] Siehe Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl. **1**, 548 u. **2**, 132.

[3] Engelmann, Botanische Zeitung 1882, 320. Zitiert nach Ewan, Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 316 (1895); siehe auch: Pütter, Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**, 363 (1904).

[4] Pfeffer, Pflanzenphysiologie 2, 132.

[5] Mitscherlich, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 399 (1893).

gesteigert. Ein gutes Beispiel für die Verzögerung der Oxydation durch Druck ist auch ein Experiment von van de Stadt[1]) mit Phosphorwasserstoff und Sauerstoff. Beide reagieren in einem verschlossenen Gefäss bei höherem Druck langsam miteinander; die durch den Umsatz verursachte Druckabnahme führt aber zum Schluss, wie die folgende Tabelle ergibt, plötzlich zu explosiver Vereinigung.

Zeit in Stunden	Druck	Druckabnahme per Stunde	Zeit in Stunden	Druck	Druckabnahme per Stunde
0	756		21	696·5	
2	757	4·0	25	685·5	2·8
8	737	3·3	31	665	3·4
12	724	3·2	34	655	3·3
			Explosion		

Am vollständigsten geben die Bedeutung der Druckvariation wohl die Versuche von Ewan[2]) wieder, der die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen zwischen Phosphor und Sauerstoff einerseits und zwischen Acetaldehyd und Sauerstoff andererseits mass. Die Reaktion zwischen Phosphor und Sauerstoff lässt sich von 0—710 mm Druck durch die Gleichung:

$$-\frac{dp}{dt} = kp^{1/2} \ln \frac{P}{P-p'}$$

darstellen, in der $-\frac{dp}{dt}$ die Abnahme des Sauerstoffdruckes p, P den Gesamtdruck von Sauerstoff und Phosphordampf, p' den Partialdruck des Phosphordampfes und $\ln \frac{P}{P-p'}$ einen Faktor bedeutet, der die von der verschiedenen Verdampfungsgeschwindigkeit des Phosphors bei verschiedenem Druck herrührenden scheinbaren Unregelmässigkeiten im Reaktionsverlaufe erklärt und beseitigt. Die Geschwindigkeit ist also bei niederen Drucken proportional der Wurzel aus dem Sauerstoffdruck, was (nach S. 225) auf eine Reaktion mit den Sauerstoffatomen, nicht mit den Molekülen hindeutet[3]). Von 70 mm Druck ab wächst k dann langsamer, als der Theorie entspricht, die Geschwindigkeit erreicht ein Maximum und sinkt von da ab, bis bei ca. 200 mm die Reaktion zum

[1]) van de Stadt, Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 322 (1893).

[2]) Ewan, Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 315 (1895).

[3]) Siehe eine ähnliche Reaktion bei Thunberg, Skandinav. Arch. **30**, 285 (1913).

Stillstand kommt. Ähnlich ist es mit dem Acetaldehyd: bis zu 450 mm steigt die Oxydationsgeschwindigkeit, bei 530 mm ist sie bereits Null.

Eine Erklärung für all diese Prozesse fehlt; ist sie gefunden, dann sind vielleicht auch die analogen Vorgänge bei den Organismen zu begreifen, obgleich das allerdings nicht sicher ist; denn man darf nicht vergessen, dass eine Reihe von Oxydationen von dem Einfluss des Sauerstoffdruckes frei ist; z. B. Pyrogallussäure oder Ferrosulfat werden durch komprimierten Sauerstoff ebenso gut oxydiert wie durch verdünnteren[1]). —

Soviel von diesen Vorgängen, soweit die physikalisch-chemische Methode an sie heranreicht! Denn bei diesem wie bei den meisten der hier behandelten Probleme ist sie nur einer von den vielen Schlüsseln, welche uns den Weg zur Erkenntnis erschliessen. Aber vielleicht ist in dem Gesagten doch der Nachweis enthalten, dass die Methode in vielem leistungsfähiger ist als andere, dass das, was Lust erwecken kann, sich ihrer zu bedienen, mehr ist als bloss der Reiz des Neuen; vielleicht dass sie dem oder jenem vorkommt wie ein besonders glücklicher Griff hinein in das Gewirr von Fäden, denen wohl der vielfältige Zusammenhang der Naturprozesse vergleichbar ist, wie ein Griff, der wirklich festhält, und der einen Faden fasst, welcher weiter sich verfolgen lässt, als manche andere, die entgleiten oder nur noch mehr verknoten.

---

[1]) Lehmann, loc. cit. 178. Siehe hierzu ferner: Konopacki, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie 1907, 357, besonders S. 412 u. 422ff.

Autorenregister.

A.

Abbot mit Walker 132.
Abderhalden, Abwehrfermente 692. Analyse v. Blut 85. 370. 491. 492. Bedeutung der Salze 472.
— mit Emil Fischer, Polypeptide 682.
— u. Gigon, Peptidspaltung 672. 722.
— u. Guggenheim, asymmetr. Spaltung 684. Schüttelinaktivierung von Ferment 219.
— u. Pringsheim, asymmetr. Spaltung 684.
— u. Rona Peptide 691.
Abegg 161. 772.
— u. Bodländer 310.
— u. Bose 180.
— u. Cumming 181.
Abel 697.
— u. v. Fürth 141.
Aberson 724. 725.
Acree u. Johnson 674.
Adami 647.
Adamson u. Roaf 272. 333.
Adler u. R. O. Herzog 205. 209.
Aggazzotti 186.
— mit Foà 261.
d'Agostino 188.
Albu 754.
Alcock mit O. Loewi, V. E. Henderson u. Fletcher 654.
Alexandrow mit Sabanejew 265.
Amberger mit Paal 711.
Andersen mit Pelet-Jolivet 245. 246.
André mit Courmont 650.
Antonow 72.
Appleyard u. Walker 223.
Arisz 313.
Armstrong, E. F. 688. 722. 723.
Arnheim mit Rona 721.
Arnold, J. 616. 650.
Arrhenius, Adsorption 220. Agglutininbindung 232. Dissoz.-Konstante des Wassers 164. Elektrolyt. Dissoziation 93. Elektrolyt. Dissoziation u. Temperatur 679. Immunochemie 340. 342. Innere Reibung 619. Neutralsalzwirkung 150. 310. 322. Osmot. Druck u. Dampfdruck 16. Schützsche Regel 726,
Arrhenius u. Bubanovic, Hämolyse 466. 597.
— u. Madsen, Immunochemie 341. 346.
d'Arsonval 57.
Aschoff 650.
Asher, Lymphbildung 630 ff.
— u. Barbèra, Lymphbildung 637.
— u. Busch, Lymphbildung 637.
— u. Cutter, Speichel 640.
— u. Waldstein, Harnbildung 652.
Askenasy 83.
Atkins 33.
Atzler mit Wilke 515.
Auer 546.
— mit Meltzer 546. 620.
Auerbach, F., Elektrodenpotentiale 161. Normalelektroden 167.
— u. Pick, Karbonathydrolyse 114. 130.
— Pankreas- u. Darmsaft 198.
Auerbach, L. 515.
Auld, Manson 723.
Austin mit Kahlenberg 480.
Avogadro 12.

B.

Bach 664.
Bachmann 313.
— mit Zsigmondy 125.
Bachmetjew 51. 53. 54. 57.
Backman 38.
— mit Runnström u. Sundberg 39.
— u. Sundberg 626.
Bacmeister 345.
Baglioni 625.
Bainbridge 637. 638.
— Collins u. Menzies 657.
Balcom mit Bredig 682.
Bancelin 304.
Bancroft 602. 620.
Barbèra mit Asher 637.
Barcroft, Hämoglobingleichgewicht 109. 111.
— u. Brodie, Harnbildung 654. 764.
— u. Camis, Hämoglobin 371. 379.
— u. A. V. Hill, Hämoglobingleichgewicht u. Temperatur 775.
— u. H. Straub, Harnbildung 655.
Barger 18.

Barlow, Lazarus 633.
Báron u. Pólányi 752.
Barratt 480.
— mit Coehn 602.
— mit Nernst 557.
Bartell 397.
— mit Bigelow 397.
Bartetzko 56.
Barus 298. 302.
Battelli u. Stern 347. 458. 597. 736.
Bauer mit Voit 652.
Baum, F., 404.
Baur 762.
Bayliss, Fermente 664. 682. 687. 691. 727. Hautströme 599. Osmot. Druck v. Kolloidlösungen 268. 272.
Bechhold, Agglutination 300. 327. Elektr. Transport v. Kolloiden 320. Kataphorese v. Bakterien 300. 474. Kolloidfällung 284. 297. 298. 299. Schutzkolloide 344. Ultrafiltration 274.
— mit Neisser u. Friedemann, Immunkörper 232. 340.
— u. Ziegler, Diffusion in Gallerten 346. Harnsäurelöslichkeit 124. 127.
Becht mit Carlson u. Greer 638.
Beckmann 21. 640.
Becquerel 162. 174. 767.
Beddard 647.
Bein 251.
Bellucci mit Miolati 617.
van Bemmelen 239. 343.
Bendix u. J. Bergmann 549.
Benecke 525. 545.
Benedict 186.
Beniasch 332.
Benson 65. 203.
— mit Mac Callum 640. 660.
Berczeller 218.
— u. Csáki 215.
Berg, W. 81. 316.
Bergell mit Emil Fischer 682.
Bergmann, J. u. Bendix 549.
Berkeley 25.
Bernard, Claude 34. 447. 635. 636.
v. Bernd mit v. Zeynek 557.
Bernoulli 517.
Bernstein, elektrisches Organ 592. Elektroosmot. Druck 7. 252. 255. 613. Galle 640. Membrantheorie 570 ff. 579 ff. Muskelkontraktion 761. Polarisationsströme 592. Pulsierendes Quecksilber 738. Resorption u. Sekretion 253. Thermoströme der Muskeln 582.
— u. v. Tschermak, elektr. Organ 593. Präexistenz oder Alteration 583.
Bert, Paul 81. 448. 626. 777.
Berthelot 677. 748.
— u. Jungfleisch 400.
Berthollet 103.
Bertrand u. Weisweiller 684.
Berzelius 665.
Bethe, Medusen 197. 393. 510. 526. Meerwasser 195. 523. Membranpolarisation 567. Muskelströme 585. Nervenfärbung 513. 514. 539. Tonusmuskeln 759. Vitalfärbung 432. 436.
— und Toropoff, Membranpolarisation 567.
Beutner 338. 575 ff.
— mit J. Loeb 589. 590.
Bialaszewicz 39. 41.
Biberfeld 657.
Biedermann 502. 760.
Bien mit Rona 721.
Bigelow 397. 712.
— u. Bartell 397.
Billard u. Dieulafé 218.
Billiter 237. 238. 278. 280. 296. 331.
Biltz, H. 767.
— W., Adsorption 220. 234. 279. Farbstoffe als Kolloide 274. Kataphorese v. Kolloiden 278. 285. Immunkörper 232. 340. Kolloidelektrolyte 267. 272. Kolloidflockung 295. Löslichkeitserniedrigung 309. 310. Optische Eigenschaften von Kolloiden 261.
— mit Much und Siebert 320.
— u. Steiner, Adsorption 221.
— u. v. Vegesack, osmot. Druck v. Kolloidlösungen 268.
Bingham u. Durham 304.
Bircher-Benner 753.
Birstein mit Paul u. Reuss 229. 231. 478. 480. 663.
Bjerrum 181.
Blake 302.
— mit Whitney 237. 264. 277. 294.
Blanchard mit Noyes 90.
Blix 758.
Blumenthal 496.
Bobertag mit Feist u. H. W. Fischer 56.
Bock, A. 548.
Bock u. Hoffmann 549.
Boden mit Schade 124. 263.
Bodenstein, Katalyse 669.
— u. Bredig, Katalysatoren 665.
— u. Dietz, Pankreaslipase 675.
— u. Fink, Adsorptionskatalyse 709.
— u. Ohlmer, Adsorptionskatalyse 709.
— u. Stock, Adsorptionskatalyse 706.
Bodländer 298. 302. 705.
— mit Abegg 310.
— u. Fittig 476.
Böeseken u. Waterman 452. 464. 481. 482. 485.
Böhm 630.
Bönniger 79. 516. 640.
Bogdan mit Guye 22.
Bohr 109.

du Bois-Reymond, E., dynam. Gleichgewicht 729. Elektroendosmose 247.
Bonanni 640.
Bondzynski u. Gottlieb 648.
de Bonis 655.
Bordet 299.
Bose mit Abegg 180.
Bottazzi, Eiweissfällung 331. Elektrischer Transport v. Eiweiss 320. Gefrierpunkt der Körpersäfte 29. 33 ff. 38. Glatte Muskeln 506. Hämoglobin 278. Harn v. Fischen 628. Oberflächenspannung v. Eiweisslösungen 200. 218. 338. Osmot. Druck v. Organen 81; bei Pflanzen 42. Permeabilität für Salze 374. Plasmahaut 424. Reaktion des Blutes 188.
— mit Enriquez, osmot. Druck bei Selachiern 81.
— — Osmose bei Speicheldrüsen 636.
— u. d'Errico, Glykogen 264.
— mit Fano, Speichel 640.
— u. Gabrieli, Darmsaft 640.
— u. Japelli, Lymphbildung 630.
— u. Onorato, Harnbildung 656.
— u. Scalinci, Glaukom 338.
— u. Victorow 218.
Bournat 241.
Bourquelot u. Bridel 687.
Boyd 657.
Boyle 11.
Bradford 658.
— u. Philipps 654.
Brand 640. 642.
v. Brasol 631.
Bredig, Affinitätskonstanten v. Basen 455. Amphotere Elektrolyte 134. 139. 333. Anorgan. Fermente 710 ff. Ausfrieren von Kolloiden 56. Geschwindigkeit organ. Anionen 101. Katalyse 667 ff. 703. 724. Metallsole 277. Spezifität der Fermentwirkung 700. Stabilität von Kolloidlösungen 289.
— u. Balcom, Kampfokarbonsäure 682.
— mit Bodenstein, Katalysatoren 665.
— u. Brown, Katalyse 733.
— u. Fajans, asymmetr. Abbau 682 ff.
— u. Fiske, asymmetr. Synthese 685.
— u. Fraenkel, Esterkatalyse 152.
— u. Ikeda, anorgan. Fermente 710. 714.
— u. Kerb, Polarisation durch Wechselstrom 554.
— u. Knüpffer, Thermodynamik galvanischer Elemente 680. 746.
— u. Müller v. Berneck, anorgan. Fermente 710. 714.
— u. Reinders, anorgan. Fermente 710.
— u. Ripley, Katalyse 152.
— u. Sommer, Katalyse 710.
— u. Teletow, Katalyse an *Pt*-Blech 709. 714.
Bredig u. Walton, Katalyse 693. 696.
— u. Weinmayr, periodische Katalyse 738.
— u. Wilke, periodische Katalyse 738.
— mit Will, Hyoscyamin-Atropin 156.
Bretschneider mit E. Frank 369.
Bridel mit Bourquelot 687.
Brode 671. 696. 698. 733.
Brodie u. Barcroft 654. 704.
— u. Vogt 607.
Brodsky 511.
Brown, Adrian 418. 478.
—, A. J. 717. 723.
— u. Escombe 57.
— mit Bredig 733.
Brücke, E., 472. 608.
v. Brücke, E. Th. 503.
Brünings 579. 586.
Brunacci 626. 640.
Brunner 707.
Bruns mit Spiro 479.
Bubanovic mit Arrhenius 466. 597.
— mit Hamburger u. de Haan 464.
Buchner, E. 689.
Budgett mit J. Loeb 602.
Bürker 461.
Bütschli, Gallerten 312. 313.
Bugarszky 166. 180. 748.
— u. Liebermann 141. 174. 375. 376.
— u. Tangl 180. 372.
Buglia 85. 218. 338. 541. 636.
Bujniwicz 657.
Bunge 643. 692.
Bunzel 555.
Burian, Gefrierpunkt bei Meerestieren 628. Harnbildung 656. Ultrafiltration 275. Zusammenwirken v. Fermenten 733.
— u. Drucker, Kryoskopie kleiner Mengen 22.
— u. Nussbaumer 218.
Burton 237. 277. 280.
Busch mit Asher 637.
Busquet u. Pachon 539. 545.
Butkewitsch 740.
Buxton u. Rahe 296. 300. 326.
— u. Shaffer 284.
— — u. Teague 296. 300.
— mit Teague 274. 296. 301.

C.

Calugareanu u. V. Henri 382.
Camis mit Barcroft 109. 371. 379.
Campbell mit Douglas, Haldane u. Hobson 193.
Carlson, Greer u. Becht 638.
— — u. Luckhardt 638.
Carrel u. Guthrie 658.
Càvara 42.

Cernovodeanu u. Henri 300. 474.
Chassin 486.
— mit Höber 274. 428. 644.
Chiari 335. 465. 620.
— u. A. Fröhlich 545.
— u. Januschke 545.
Chlopin u. Tammann 476.
Chodat 57.
Choquard 469.
Chrzonszczewsky 644.
St. Claire Deville 88.
Clark 478. 480.
Clausen 771.
Clément u. Désormes 695.
Cloetta 449. 648.
Cluzet mit Frenkel 218.
Coehn 260.
— u. Barratt 602.
Cohen 10. 772.
Cohn, S. mit L. F. Meyer 549.
Cohnheim, O., Harnbildung 661. Resorption 609. 611. 614. 624. 632. Säurebindungsvermögen v. Eiweiss 141. 173.
— u. Krieger 141.
Cohnstein 631. 632.
Collins mit Bainbridge u. Menzies 657.
Commelin mit Cohen 10.
Cooke 636.
de Coppet 53.
Correns 70.
Cotton u. Mouton 260.
Cottrell 555.
Courmont u. André 650.
Cremer, diphasische Flüssigkeitsketten 570. 572. Fleischl-Effekt 769. Glykogen 689. Phasengrenzkräfte 552. Salzruheströme 589.
Csáki mit Berczeller 215.
Cumming mit Abegg 181.
Cushing 522.
Cushny 652. 658.
— mit Wallace 620.
Cutter mit Asher 640.
Cybulski 579.
— u. Dunin-Borkowski 251. 572.
— u. Zanietowski 562.
Czapek, Alkaloide 355. Gerbstoffexosmose 464. Kapillarmanometer 202. Nährlösungen 523. Oberflächenspannung des Protoplasmas 420 ff.

D.

Dakin 35. 36. 627. 684.
Danysz 342.
Dastre u. Loye 631.
Dauwe 346.
Davenport 40.
Davidoff mit Michaelis 183.
Davidsohn 197. 721.
Davidsohn mit Michaelis 139. 329. 432. 718. 720.
Davis 221.
Deetjen 194.
Dekhuyzen 22. 36. 38. 628.
Demoll u. Strohl 772.
Demoor 81. 631.
Denham 709.
Dernoscheck 229.
Désormes mit Clément 695.
Dietz mit Bodenstein 675.
Dieulafé mit Billard 218.
Döblin mit Rona 368.
Dolezalek u. Krüger 569.
Donders 107.
Donnan, Adsorption 240. Membrangleichgewichte 268 ff. 379. Oberflächenspannung 218. Stabilität v. Emulsionen 288.
— u. Harris, osmot. Druck v. Kolloiden 268.
— u. Potts, Oberflächenspannung v. Seifenlösung 217. 233. 273.
Dorner 411. 458. 468.
Douglas mit Campbell, Haldane u. Hobson 193.
— u. Haldane 111.
— — J. Henderson u. Schneider 764.
Dreser, Desinfektion 479. Harn 640. Nierensekretion 644. 762. Osmot. Druck v. Eiweiss 27.
Dreyer u. Hanssen 285.
Drucker 22. 165.
Ducceschi mit Bottazzi 38.
Duclaux 266. 279. 280. 717. 723. 724.
Dunin-Borkowski 603.
— mit Cybulski 251. 572.
Durham mit Bingham 304.
Durig 81. 626.
Dutrochet 7. 248. 337.

E.

Ebbecke 648. 776.
Ebsen mit Rona 723.
Ebstein u. Nicolaier 650.
Eckert 650.
Ehrenberg 325.
Ehrenreich u. Michaelis 205. 234.
Ehrlich, Kobragift 409. Neuro- u. Lipotropie 403. Vitalfärbung 428. 434.
Einstein 262. 304. 307.
Einthoven 557.
Eisenberg, Ph. 437. 489.
— u. Okolska 479.
— u. Volk 231.
v. Eisler 535.
— u. v. Portheim 519. 543.
v. Elissafoff 241. 245. 574.
Ellinger 638.
Ellis, Ridsdale 240. 288.

Embden 672.
Emich 243.
Emmerling 680. 688.
Emslander u. Freundlich 202.
Engelmann 759. 778.
Engler u. R. O. Herzog 767.
— u. Wild 664.
Enriquez mit Bottazzi 81. 636.
Erb 630.
Ernst 711.
d'Errico, osmot. Druck des Blutes 30.
— mit Bottazzi 264.
Eschenhagen 68.
Escombe mit Brown 57.
Eucken, A. 555. 562.
— u. Miura 563.
Euler, chem. Gleichgewicht u. Temperatur 775. Diffusion 44. Dissoz. Konstanten amphoterer Elektrolyte 138. Fermente 664. 673. 721. 724. 728. Lebendes Eiweiss 663. Platinkatalyse 714. Zymase 723.
Evans 215. 505.
Ewan 778.
Ewins mit Barger 18.

F.

Fahr 389. 496. 500.
Fajans 685. 688.
— mit Bredig 682 ff.
Falek mit Pauli 322. 490.
Falta u. Noeggerath 472.
Fano u. Bottazzi 30. 640.
— u. M. Mayer 200. 205. 218. 220.
Faraday 91. 98.
Farkas 183.
Federlin 695.
Feist mit H. W. Fischer u. Bobertag 56.
Fejes mit Mansfeld 449.
Fels 117.
— mit Nernst 167.
Fernbach u. Hubert 168.
Fichter 285.
Fick, A. 44. 756.
Field u. Teague 340.
Fienga 506.
Fink mit Bodenstein 709.
Finkelstein, H. 548.
— S. 624.
Finsterwalder 545.
Fischel 428.
Fischer, A. 57. 316. 363.
— Emil, Fermente 682.
— — u. Abderhalden, Polypeptide 682.
— — u. Bergell, Fermente 682.
—, H. W. 18. 56.
— — mit Jensen 85.
— M. H. Fibrin 335. Glykosurie durch *NaCl* 549. Ödem 386. Quellung 68. 337. Resorption 392. 614. 620. Säurequellung v. Muskeln 637.
Fischer mit Hogan, Harnbildung 653.
— u. G. Moore, Quellung 335.
— u. Strietmann, Muskelkontraktion 760.
— u. Sykes, Harnbildung 662.
Fiske mit Bredig 685.
Fittig mit Bodländer 476.
Fitting 42. 775.
Flade 125.
Flecker mit Pauli 326. 339.
Fleischhauer 505.
Fleisher u. L. Loeb 632.
Fletcher u. Hopkins 737. 758.
— mit O. Loewi, V. E. Henderson u. Alcock 654.
Flexner u. Noguchi 346.
Fluri 518.
Flusin 248. 249. 337. 399.
Foà, Reaktion der Körperflüssigkeiten 197.
— u. Aggazzotti, Kolloides Arsensulfid 261.
Forch 203.
Forster 472.
Fraenckel 183. 197. 373.
Fraenkel mit Bredig 152. 670.
Frank, E. 741.
— u. Bretschneider 369.
— O. 758.
Frankl 546. 620.
Frantz 453.
Franz, V. 81.
Frazer mit Morse 9. 10.
Fredericq 35. 38. 49. 625. 626.
Frenkel u. Cluzet 218.
Frenzel 609.
Freund, H. 548.
— u. Grafe 548.
Freundlich, Adsorption 209. 221. 224. Adsorption an Zellen 226. 227. 229. Adsorptionsisotherme 206. 213. Adsorptionspotentiale 240 ff. 574. Dicke von Oberflächenmembranen 67. Kolloidfällung 282 ff. 303. 342. Katalyse 716. Kataphorese 235. Lyophilie 305. 310. Quellungsdruck 315.
— u. Emslander. Adsorption 202.
— u. Ishizaka, Ausflockungsgeschwindigkeit 291.
— u. Losev, Adsorption 210. 213. 221. 224. 239.
— u. Mäkelt, Strom durch fallende Teilchen 238.
— u. Masius, Adsorption 214.
— u. Neumann, Adsorption 210. 239. 245.
— u. Schucht, Adsorption 240. 282. 285.
— u. Seal, Neutralsalzwirkungen 309. 310. 317. 322.
Frey, E. 451. 516. 655. 658. 662.
v. Frey, Muskeln 389. Muskelkontraktion 757. Nervenerregbarkeit 510.
Friedberger 300.

Friedberger u. Ito 548.
Friedemann 339.
— u. Friedenthal 340.
— mit Neisser 284. 295. 297. 300. 344.
— — u. Bechhold 232. 340.
Friedenthal, H., Dampfspannungsmessung 18. Dissoz. schwacher Säuren 117. Indikatoren 167. 171. Milchsalze 548. Reaktion der Körperflüssigkeiten 197. Reaktionsregulation im Blut 187. Resorption 608.
— mit Friedemann, Eiweissfällung 340.
Friedländer 303. 307.
Fröhlich, A. u. Chiari 545.
— u. H. H. Meyer 759.
—, F. W. 460. 738. 762.
Füchtbauer 54.
Führer, Guanidin 543. Hämolyse 419. Narkose 451. 453. 469.
— u. Neubauer, Hämolyse 408. 459. 464. 480. 488.
v. Fürth, Harnbildung 659. Muskelkontraktion 759. Myogen 331. Spermatozoen 510.
— mit Abel, Säurebindung an Eiweiss 141.
— u. Hanke, Glaukom 338.
— u. Lenk, Totenstarre 760.

G.

Gabrieli mit Bottazzi 640.
Galeotti 312. 579. 598. 762.
— u. Porcelli 584.
Gansser mit Hüfner 273.
Ganter 772.
Garmus 432. 436. 440.
Garrard mit Nernst u. Oppermann 310.
Garten 557. 583. 616. 769.
Gatin Gruzewska u. W. Biltz 261. 264.
Gaule 197.
Gay-Lussac 11.
Gebhardt, W. 317.
Geffken 309.
v. Georgievics 402.
Gibbs, Oberflächenspannung u. Adsorption 201 ff.
Gies mit J. Loeb 528.
Gigon mit Abderhalden 672. 722.
Gildemeister, Elektr. Erregung 557. 566. Polarisierbarkeit der Haut 504. Psychogalvan. Reflex 441. 592.
— u. O. Weiss, Elektr. Erregung 559. 561.
Girard, Blutkörperchen 254. Membrandiffusion u. -osmose 248 ff. Resorption 253. 612.
Gladstone u. Hibbert 265.
Goethlin 672.
Goldmann, E. 429. 437. 438.
Goldschmidt, H. 702.
— u. Udby 695.
— R. u. Přibram 457. 597.
Golowinski mit Jacoby 357.
Gomolka mit Stock u. Heynemann 706.
Gordon 309.
— D. mit Höber 342. 529. 565.
Gottlieb u. Bondzynski 648.
— u. Magnus 654.
Gouy 310.
Grafe u. H. Freund 548.
Graham, Diffusionskonstante 44. Kolloide 257. negative Osmose 248. 337. Peptisation 293.
Grand mit Pelet-Jolivet 246.
Greeley 514.
Greene, C. W. 35.
Greer mit Carlson u. Luckhardt 638.
Grijns 78. 366. 500.
Grode u. Lesser 734.
Gros 228. 451. 486. 545.
Gruber 299.
Grünwald 517. 656. 660.
Grützner, Harnbildung 649. Muskeln 496. Nerven 479. 480. 510. 511.
Gudzent, Harnsäure 47. 122. 123.
Gürber 377. 381. 603.
Guggenheim mit Abderhalden 219. 684.
Guldberg u. Waage 103.
Gurwitsch 84. 644. 647.
Guthrie mit Carrel 658.
Guttmann mit Stock 706.
Guye 22.
György mit Rona 47. 377. 379. 603. 639.

H.

de Haan mit Hamburger 510. 541.
— — u. Bubanovic 464.
Haber, Verteilungspotentiale 242. Platinkatalyse 714.
— u. Klemensiewicz, Phasengrenzkräfte 570. 572. 573. 584.
Hägglund 215.
Händel mit Neufeld 410. 426.
Hagan u. Ormond 545.
v. Halban 704. 705.
Haldane 192.
— mit Douglas 111.
— — J. Henderson u. Schneider 764.
— mit Campbell, Douglas u. Hobson 193.
Hall mit Noyes 671.
Hamburger, E. 461.
—, H. J., Blutkörperchen, Schwellung durch Säure 254. Diffusibles u. indiffusibles Alkali 377. Einseitige Membrandurchlässigkeit 612. Gefrierpunkt des Blutes 29. 34. Gerüstsubstanz in Zellen 85. Ionenpermeabilität v. Blutkörp. 444. 603. Lymphbildung 631 ff. Milch 640. Osmot. Druck v. Blutkörp. 76.

Osmot. Druck v. Leukocyten u. Spermatozoen 79. Phagocytose 762.
Hamburger, H. J., u. de Haan, Leukocyten 510. 541.
— — u. Bubanovic 464.
— u. Hekma, Darmsaft 640.
— u. van Lier 605.
— u. van der Schroeff 605.
Hammarsten 754.
Hamsik 690.
Handovsky 143. 376.
— mit Pauli 308. 336. 760.
Hanke mit v. Fürth 338.
Hannevart mit Philippson u. Thieren 38.
Hanriot 690.
Hanssen mit Dreyer 285.
Hansteen mit Pfeffer 740.
Hantzsch 132.
— u. Smythe 770.
Hardy, Eiweiss als Säure u. Base 140. Eiweissfällung 328. Eiweisssalze 333. Gallertstrukturen 312. 316. Globuline 308. 336. Isoelektr. Punkt 281. 294. Kolloidfällung 283 ff.
Harlow u. Stiles 219.
Harris mit Donnan 268.
Hartley 25.
Harvey, Newton 365. 394. 432. 438. 496.
Hasselbalch, Reaktion des Blutes 182 ff. Atmung u. *H*-Ionen 192. Meerwasser 195. Reaktion des Harns 191.
— u. Lundsgaard, Atmung u. *H*-Ionen 193. Reaktion des Blutes 183.
Hatschek 275. 304. 307.
Hauberrisser u. Schönfeld 338. 501.
Hauser mit R. J. Meyer 327. 485.
Hautefeuille 669.
Heald 480. 486.
Heaton 460.
Hedin, Adsorption v. Enzymen 220. 738. Gefrierpunkt des Blutes 29. Hämatokrit 78. Membrandiffusion 620. Permeabilität roter Blutkörperchen 354. 366. 500.
Heidenhain, R. Lymphbildung 629 ff. Muskeltätigkeit 757. Nierensekretion 644 ff. Resorption 610.
— M. 339.
Heimrod 701.
Heineke u. Meyerstein 638.
Heinz 367.
Heller, A. 635.
Helmholtz, Doppelschicht 159. Elektronen 97. Erster u. zweiter Hauptsatz 580. 742 ff. Kataphorese 235.
Hemptinne 225.
Henderson, J. mit Douglas, Haldane u. Schneider 764.
—, J. L. u. Palmer 191.
—, L. 119. 188.
Henderson, J. u. Spiro 188. 600.
—, V. E. 527.
— mit O. Loewi, Fletcher u. Alcock 654.
Hendrixson 402.
Henri, V., elektr. Transport v. Enzymen 332. Gefrierpunkt v. Körpersäften 35. 36. Invertase 717. 722. 723. 724.
— mit Calugareanu, Blutkörperchen 382.
— mit Cernovodeanu, elektr. Ladung v. Zellen 300. 474.
— u. Lalou, osmot. Druck bei Wirbellosen 81. 625.
— — A. Mayer u. Stodel, Kolloidfällung 285. 295.
— u. A. Mayer, Ladung der Kolloide 279. 285.
Henze 432.
Herbst, C., Befruchtung u. *OH*-Ionen 196. Einfluss v. Salzen auf Aalentwicklung 541. Entwicklung v. Seeigeleiern 523. 537. 544. Entwicklungsgeschwindigkeit u. *OH*-Ionen 196. Künstl. Befruchtungsmembran 411.
Herlitzka 547.
Hermann, L., elektr. Erregung 556. 562. Hautströme 598. Hämolyse 408. Markaustritt an Nerven 248. Polarisationsströme 592. Thermoströme v. Muskeln 583.
Hermanns 505.
Herrmann 658.
Hertwig, O., Entwicklungsgeschwindigkeit u. Temperatur 771. Künstl. Befruchtungsmembran 411.
—, R., künstl. Befruchtungsmembran 411.
Hertz, A. F. 630.
Herz u. Rathmann 400.
Herzog, R. O., Fermente 664. 675. 721. 724.
— u. Adler, Adsorption 205. 209.
— u. Betzel, Adsorption u. Vergiftung 226. 231.
— u. Engler, gekoppelte Oxydationen 767.
— u. Kasarnowski, Diffusion v. Kolloiden 263.
— u. Margolis 726.
— u. A. Meier, Fermente 684.
Hess, G. H. 126.
—, O. 630.
Heubner, W., Muskeltätigkeit 759. Salzfieber 548.
Heydweiller u. Kohlrausch, Dissoziation des Wassers 127.
Heymann, Harry 709.
Heynemann mit Stock u. Gomolka 706.
Hibbert mit Gladstone 265.
Hill, A. V., Arbeit der Lungen 764. Erregung 558. 561. Thermodynamik des Muskels 756 ff.

Hill, A. V., mit Barcroft, Hämoglobingleichgewicht 109. 111. 778.
Hill, Croft 688.
Hirokawa 80. 510. 659.
Hirschfeld 300. 301. 328. 478.
His u. Paul, Harnsäure 122. 124. 126.
Hittorf 99. 475.
— u. Salkowsky 617.
Hobson mit Campbell, Douglas u. Haldane 193.
Höber, Blutzucker 368. 369. Diffusion 45. 46. Elektr. Erregung 565. Fällung v. Eiweiss u. Lecithin 308. 309. 322. 520. Farbstoffe als Kolloide 274. Flimmerbewegung 508. Gefrierpunkt des Blutes 38. Hämolyse durch Salze 486. 520. Hautströme 599. Innere Leitfähigkeit 381 ff. 390. Ionenazidität 177. 178. Ionenpermeabilität v. Blutkörpern 444. Katalyse u. Verseifung v. Estern 322. Kataphorese v. Blutkörperchen 300. 301. 483. 600. Kataphorese u. Hämolyse 483. Kataphorese v. Kolloiden 237. 331. Kataphorese von Zellen 474. Muskeltätigkeit 759. Narkose 456. 464. 596. Nerven 511. 513. 515. Neutralsalzwirkungen 309 ff. Ödem 338. 387. Permeabilität v. Blutkörperchen für organ. Basen 367. Permeabilität der Lungen 633. Permeabilität für Salze 379. Platingifte 712. Reaktion des Blutes 179 ff. Resorption 392. 611 ff. Ruheströme des Muskels 502 ff. 520. 539. 587 ff. Salzwirkungen auf Muskeln 496. 520. Systematik der Kolloide 276. Übergangsreihen 324. 325. Ultramikroskopie v. Farbstoffen 261. Vitalfärbung 428 ff. 615. Vitalfärbung der Nieren 644 ff.
— u. Chassin, Farbstoffe als Kolloide 274. Vitalfärbung 428. 644.
— u. D. Gordon, Eiweissfällung 342. 529. 565.
— u. Jankowsky, Ionenazidität des Harns 190.
— u. Kempner, Vitalfärbung 428. 644.
— u. Königsberg, Niere 644. 648.
— u. Nast, Hämolyse 491. Niere 644.
— u. Spaeth, Einfluss seltener Erden auf Muskeln 484.
— u. Waldenberg, Salzruheströme 487. 520.
van't Hoff, Chemische Affinität 745. Fermentsynthesen 687. Meerwasser 523. Osmot. Druck u. Dampfdruck 16. Osmot. Druck v. Salzlösungen 87. Prinzip vom bewegl. Gleichgewicht 678. 774. Reaktionsgeschwindigkeit und Temperatur 699. 770. Starke Elektrolyte 114. Theorie der Lösungen 12.
Hoffmann, F. A. 141. 150. 173.
— mit Bock 549.
— u. Langbeck 309.
Hofmann, F. B. 219. 233. 303.
Hofmeister, F., Chemische Organisation der Zelle 731 ff. Diffusion durch Lipoidmembranen 409. Mechan. Affinitäten 403. Quellung 317. Wirkung v. Salzen auf Kolloide 308 ff.
Hogau u. M H. Fischer 653.
Hohmann mit Nernst 669.
Hoitsema 225. 705.
Hollaud mit Morse 10.
Hollinger 367.
Hooker u. M. H. Fischer 338.
Hoorweg 562.
Hopkins u. Fletcher 737. 758.
Horn mit Morse 9.
Horstmann 677.
Hubert mit Fernbach 168.
Hudson 717. 723.
Hüfner 109.
— u. Gansser 273.
Hulett 15. 83. 204.
Hunter 340.
Huppert u. E. Schütz 726.
Hušek mit Plzàk 665.
Hyde 496.

I.

Ikeda 229.
— mit Bredig 710. 714.
Iscovesco 299. 300. 331. 332.
Ishizaka 285.
— mit Freundlich 291.
— u. O. Loewi 543.
Ito mit Friedberger 548.

J.

Jablczynski u. Jablonski 709.
Jablonski mit Jablczynski 709.
Jacobson 712.
Jacoby u. Golowiuski 357.
Jaffé 54.
Jagic mit Landsteiner 232. 301. 339. 340.
Jahnson-Blohm 220. 738.
Jankowsky mit Höber 190.
Jappelli 640.
— mit Bottazzi 630.
Janse 363.
Januschke 546.
— mit Chiari 545.
Jennings 602.
Jensen 85. 233.
— mit H. W. Fischer 56.
Johnson mit Acree 674.
Jones 310. 311.
Joos 300.
Jordis 279.

Jorissen u. Woudstra 285.
Joseph u. Meltzer 522.
Jost 42. 68. 773.
Juckuff 408.
Jungfleisch mit Berthelot 400.

K.

Kahlenberg u. Austin 480.
— u. True 477. 480. 486.
Kahn, E. 566.
Kanitz 138. 772.
Kanolt 164.
Kasarnowski mit R. O. Herzog 263.
Kastle u. Loevenhart 689. 712. 713.
Kato 614.
Kattein mit Rodewald 314.
Katz, J. 388.
—, J. R. 313. 761.
Katzenellenbogen 392. 613. 620. 623.
Kauders 490.
Kaufler 71.
Kaznelson 640.
Kempner mit Höber 428. 644.
Kerb mit Bredig 554.
Kisch 419. 423.
Kleemann mit Stadler 228.
Klemensiewicz, R., 629. 634.
— mit Haber 570.
Klikowicz 631.
Knoblauch 243.
Knoevenagel 698.
Knopp 309.
Knowlton 653.
Knüpffer u. Bredig 680. 746.
Kobert 409. 410. 712.
Kodis 51. 57.
Koelichen 103. 155. 310. 322. 669.
Königsberg mit Höber 644. 648.
Koeppe 30. 78. 79. 85. 444. 604. 640. 762.
Körösy u. Lobmayer 622.
— mit Róth-Schulz 622.
Kövesi 612.
Kohler, E. 239.
Kohlrausch 91. 100. 114. 127.
Koltzoff 76. 84. 507.
Kondo 672.
Konikoff 182.
Konopacki 779.
v. Korányi 30. 635. 640.
Kottmann 79.
Kovács 31.
Kozawa 169. 327. 368. 395. 445. 474. 483. 518.
Krafft 217. 273.
— u. Preuner 274.
Kreibich 186.
Krieger mit O. Cohnheim 141.
v. Kries 557.
Krönig mit Paul 228. 474. 477. 617.
Krüger mit Dolezalek 569.
Kühl 705.
Küster, E., Plasmolyse 66. 527. Liesegang-Strukturen bei Pflanzen 317. Vitalfärbung 429.
Küster, F. W. 134. 206. 226.
Kuriloff 401.
Kusmine 638.
Kutscher 340.
Kyes 409.

L.

Lachs u. Michaelis 216. 246.
Lalou mit V. Henri 35. 36. 81. 625.
— —, A. Mayer u. Stodel 285. 295.
Lamy u. A. Mayer 654.
—, — u. Rathery 651.
Landerer 82. 634.
Landsteiner, Hämolysine 409. Immunitätsreaktionen 340. Stromaflockung 483.
— u. Jagič, Agglutination 232. 301. Kolloidfällung 339. 340.
— u. Pauli, elektr. Transport v. Eiweiss 320.
— u. Reich, Immunkörper 232.
— u. Uhlirz, Adsorption 220.
Langbeck mit Hoffmann 309.
Lapicque 558. 559. 562. 564.
Laqueur u. Sackur, Viskosität v. Caseinlösung 140. 335.
— u. Verzár, Atmung u. *H*-Ionen 192.
Larguier des Bancels 236.
Lawrow u. Salaskin 691.
Leathes 631. 638.
— u. Starling 632.
Le Blanc 260.
Le Chatelier 222.
Lehmann, C. 603.
—, K. B. 777. 779.
—, O. 303.
Lemoine 669.
Lenk mit v. Fürth 760.
Lepeschkin 351. 424. 442. 466.
Lerch mit Nernst 381.
Lesser 598.
— u. Grode 734.
Leva 441.
Levinsohn 557.
Lewis 65. 201. 204. 216.
Lewites 317.
Lhermite 398.
Lichtwitz, Harnbildung 662. Harnkolloide 648. Harnsäure 124. 126. Hemmung der Harnstoffbildung 740. Konkrementbildung 345.
Lieben 635.
Liebermann 714.
— mit Bugarszky 141. 173. 174. 375. 376.
Liebreich 467.
van Lier mit Hamburger 605.

Liesegang, R., Gallertstrukturen 316. 317. Ödem 338. Vitalfärbung 433.
Lillie, R. S., Ctenophoren 541. Flimmerbewegung 508. 532ff. 541. Kataphorese v. Blutkörp. 474. Kataphorese v. Spermatozoen 300. Magnesium 546. Muskelkontraktion 759. Narkose 466. 470. Osmot. Druck v. Eiweiss 111. 272. 319. 332. 334. 336. Parthenogenese 494. 520. Pigmentaustritt 493. 520. Plasmahaut 424. Ruhe- u. Aktionsstrom 589. Seeigeleier Salzeinflüsse 543.
v. Limbeck 603.
Lindemann 640. 658.
Linder, Ausfrieren v. Kolloiden 56.
— mit Picton, Diffusion v. Kolloiden 264. Filtration kolloider Lösungen 273. Kataphorese 243. 277. 280. Kolloidfällung 281. 295. 302. Oberflächenspannung koll. Lösungen 303. Reversibilität der Kolloidflockung 293. Tyndallphänomen 259.
Lobmayer mit Körösy 622.
Lobry de Bruyn u. Wolf 260.
Locke 522. 539. 545.
Loeb, A. 368. 445.
—, J., Agglutination 301. Bastardierung 197. Cytolyse v. Seeigeleiern 535. Eihaut bei Fischen 538. Entwicklungsgeschwindigkeit u. *OH*-Ionen 196. Funduli 526 ff. 537. 540. Ioneneiweissverbindungen 537. Medusenrhythmus 540. Meerwasser 195. Muskeln 79. 338. 480. 536. 540. Paramäcien u. *OH*-Ionen 196. Parthenogenese 196. 411. 481. 495. Parthenogenese u. Cytolyse 543. 544.
— u. Beutner, Theorie der bioelektr. Ströme 590. 595. Pflanzenströme 589.
— u. Budgett, Galvanotropismus 602.
— u. Gies, Funduluseier 528.
— u. Wasteneys, Bromidwirkung 517. Narkose 462. O_2-Verbrauch v. Seeigeleiern 543. 544.
—, L. u. Fleisher 632.
Loening 542.
Loevenhart 690.
— mit Kastle 689. 712. 713.
Loew, O., 523. 663. 710.
Loewe, S. 406. 407. 470.
Löwenherz 453.
Loewi, O., Hämolyse 488. Harnbildung 658. Oxalsäure 545.
—, Fletcher, V. E. Henderson u. Alcock, Harnbildung 654.
— mit Ishizaka, Muskarin 543.
Loewy, A. u. Zuntz 377. 603. 604.
Long 619.
Loomis 32. 89.
Losev mit Freundlich 210. 213. 221. 224. 239.
Lottermoser 56. 266. 279. 293. 294.
— u. Rothe 279. 293.
Loye mit Dastre 631.
Lucas, Keith 559. 561. 563. 564.
Luckhardt mit Carlson u. Greer 638.
Lüdeking mit Wiedemann 314.
Ludwig, Imbibition 73.
Luggin 767.
Luithlen 546. 548.
Lundén 112. 114. 134. 138. 184.
Lundsgaard, Reaktion des Blutes 183ff.
— u. Hasselbalch, Reaktion des Blutes 183. Atmung u. *H*-Ionen 193.
Lunin 472.
Luther, Elektrodenpotentiale 161. Katalyse 695. Verteilungspotentiale 244.
— u. Plotnikow, photochem. Reaktionen 768.
— u. Schilov, gekoppelte Reaktionen 765.
— u. Weigert, photochem. Vorgänge 767.
Lyon 439. 495.

M.

Macallum 264.
Mac Callum 538. 542. 546. 620.
Maccallum u. Benson 640. 660.
Macdonald 595.
Madsen 489.
— mit Arrhenius 341. 346.
— u. Noguchi 232.
Mäkelt mit Freundlich 238.
Magnus, Harnbildung 652ff. Lymphbildung 630 ff. Permeabilität der Lunge 633.
— mit Gottlieb, Harnbildung 654.
Malfitano 279.
Manabe u. Matula 141. 174. 375.
Manchot 765.
Mann 316.
Mansfeld 449. 460.
Marc 208. 221. 714.
Marchand 338.
Marckwald 767.
Margolis mit R. O. Herzog 726.
Mariotte 11.
Marshall mit Walker 278.
Masing 368. 773.
Masius u. Freundlich 214.
Massart 76.
Mathews 485. 486. 511. 512. 530. 531.
Mathison 194.
Matruchot 56.
Matthaei 771.
Matula mit Manabe 141. 174. 375.
Maximow 56.
Maxwell, S. S. 508.
Mayer, A. u. V. Henri 279. 285.
— —, Lalou u. Stodel 285. 295.
— mit Lamy 654.
—, — u. Rathery 651.

Mayer, A. u. Schaeffer 410. 490.
—, — u. Terroine, 273. 281.
—, M. mit Fano, Oberflächenspannung 200. 205. 218. 220.
Mayr, E. 514.
Mayerhofer u. Přibram 346.
Mc Clendon 365. 439. 440. 441. 496.
Mc Coy 114.
Mc Dougall 760.
Mc Intosh 309.
Mc Lauchlan 309.
Mears mit Morse 10.
Medwedew 672.
Meier, A. mit R. O. Herzog 684.
Meigs 388. 390. 505. 760.
Meltzer u. Auer 546. 620.
— mit Joseph 522.
— mit Shaklee 219.
Mendel u. Thacher 637.
Menschutkin 704.
Mentew mit Michaelis 722.
Menz 313.
Menzies mit Bainbridge u. Collins 657.
Metcalf 65. 219. 343.
Metzner 651. 756.
Meves 84. 367.
Meyer, Georg 572.
—, Hans Horst, *Ca*-Wirkungen 545. Narkose 446 ff. Nierensekretion 657. 659. Saponinhämolyse 409. Verteilungsquotienten 404.
—, H. H. u. A. Fröhlich, Tonus 759.
—, Kurt 346. 410. 721.
—, L. F. 548.
—, L. F. u. S. Cohn 549.
—, R. J. u. Hauser 327. 485.
Meyerhof, Formaldehyd-Bindung an Zellen 227. Invertase 459. 737. Narkose 467. 714. O_2-Verbrauch von Seeigeleiern 544. Pressaft v. Seeigeleiern 458. Zellenergetik 767.
— u. O. Warburg, Atmung von Seeigeleiern 458. 735.
—, O. mit Wilke 554. 557. 564.
Meyerstein mit Heineke 638.
Mez 54.
Michaelis, Agglutination 240. 301. 332. Adsorption 220. 234. Dissoziation v. Kohlehydraten 114. Elektr. Transport v. Eiweiss 320. Immunitätsreaktionen 340. 341. Isoelektr. Punkt 139. 330. 331. 332. Kohlensäure im Blut 119. Kompensationsdialyse 46. Oberflächenspannung 219. Reaktionsregulatoren 117. 189. Ultramikroskopische Untersuchungen 261. 433. Verteilungspotentiale 242. 245.
— u. Davidoff, Reaktion des Blutes 183.
— u. Davidsohn, Gelatinefärbung 432. Invertase 718. 721. Isoelektr. Punkt 329. Reaktion des Magensafts 197. Trypsin 720.
Michaelis u. Ehrenreich, Adsorption an Pulver 205. 234.
— mit Lachs, Adsorption 216. 246.
— u. Menten, Invertase 722.
— u. Mostynski, isoelektr. Punkt 281. Reibung von Eiweisslösung 336.
— u. Pincussohn, ultramikr. Verhalten der Kolloide 296.
— u. Rona, Adsorption 205. 214. 220. 246. Blutzucker 367. 368. Kalzium der Milch 345. Eiweissfällung 340. Indikatoren 171. Isoelektr. Punkt 143. 281. 329. Maltase 721. Reaktion des Blutes 183 ff.
— u. Takahashi, Hämolyse u. isoelektr. Verhalten 484.
Michaud 659.
Miculicich 488. 493.
Milner 203. 555.
Mines, Ionenwirkungen aufs Herz 197. 484. 539. 545. Muskeln 522. 539. 540. Wirkung seltener Erden auf Kolloide 252. 282. 327.
Minkowski 650.
Miolati u. Bellucci 617.
Mitchell mit Mc Clendon 440.
Mitscherlich 778.
Miura mit A. Eucken 563.
v. Modelski mit Pfeiffer 175. 375.
Molisch 56. 523. 538.
Molliard 56.
Mond, Ramsay u. Shields 225. 705.
Moore, G. u. M. H. Fischer 335.
—, B., osmot. Druck v. Eiweiss 111.
— u. Parker, osmot. Druck v. Eiweisslösungen 272. 333.
— u. Roaf, Eiweissfällung 347. Kolloidfällung durch Narkotika 597. Narkose 457. Osmot. Druck v. Eiweisslösungen 265. 272. 319. 332. Permeabilität 374. 375.
Morawitz, H. 215. 221. 226. 229. 287.
—, P. 472.
Morse u. Frazer 9.
— u. Horn 9.
— u. Lovelace, Frazer, Holland, Mears 10.
— u. Pierce 346.
Mostynski mit Michaelis 281. 336.
Mousson 54.
Moussu 638.
Mouton 76.
— mit Cotton 260.
Much mit W. Biltz u. Siebert 320.
—, Roemer u. Siebert 261.
Müller, A. u. Saxl 545.
—, Franz, Schoeller u. Schrauth 479.
—, P. Th. 340.
— v. Berneck mit Bredig 710. 714.
— -Thurgau 51. 54. 58.

Münzer 632.
Munk, H. 247.

N.

Naegeli 58. 523.
— u. Schwendener 472.
Nagai 460.
Nagelschmidt 30.
Nasse 79.
Nast mit Höber 491. 644.
Nathansohn 412.
Neilson 671.
Neisser, Bechhold u. Friedemann 232. 340.
— u. Friedemann 284. 295. 297. 298. 300. 344.
Nernst, Auflösungsgeschwindigkeit 707. Berechnung elektromotor. Kräfte 158. 160 ff. Diffusion der Elektrolyte 98. Dissoz. Konstante des Wassers 164. Durchlässigkeit u. auswählende Löslichkeit 398. 399. Hydrattheorie 305. 310. Ideale konz. Lösungen 315. 761. Indikatoren 167. 170. Katalyse im heterogenen System 702. Membranpotentiale 572. Polarisation an den Grenzen zweier Lösungsmittel 550 ff. Reaktionsisochore 678. Theorie der elektr. Erregung 552 ff. Verteilungspotentiale 242. 244. Verteilungssatz 400. Wärmetheorem 750 ff. Wirkung von Teslaströmen 556.
— u. Barratt, elektr. Erregung 557.
— mit Garrard u. Oppermann, Hydrattheorie 310.
— u. Hohmann, Katalyse 669.
— u. Lerch, Kapazitätsmessung 381.
— mit W. Ostwald, Trennbarkeit v. Kat- u. Anionen 95.
— u. Riesenfeld, Polarisation an Phasengrenzen 551.
— u. v. Zeynek, elektr. Erregung 557.
Neubauer mit Fühner 408. 419. 459. 464. 480. 488.
— mit Porges 284. 299. 308. 319. 325. 425. 530.
Neufeld u. Händel 410. 426.
Neukirch u. Rona, Darmbewegungen u. *H*-Ionen 193. 194.
Neumann mit Freundlich 210. 239. 245.
Neumeister 730.
Nicloux 453.
Nicol mit Richardson u. Parnell 225.
Nicolaier mit Ebstein 650.
Nishi 659.
Noeggerath mit Falta 472.
Noguchi 409.
— mit Flexner 346.
— mit Madsen 232.
Nolf 31. 640.
Noll 648.
Nothmann-Zuckerkandl 462. 469
Noyes 679.
— u. Blanchard 90.
— u. Hall 671.
Nürnberg, A. 691.
Nussbaum 647.
Nussbaumer mit Burri 218.

O.

Ober mit Whitney 293.
Odén, Sven 293. 309.
Öholm 44.
Ohlmer mit Bodenstein 709.
Oker-Blom 373. 569. 579.
Okolska mit Eisenberg 479.
Onorato mit Bottazzi 656.
Oppenheimer 664.
Oppermann mit Garrard u. Nernst 310.
— mit Rolly 369.
Orlow 632. 634.
Ormond mit Hagan 545.
Osaka 156.
Osterhout, Durchlässigkeit für Salze 360. 363. 396. 444. 528. 543. 546. Leitfähigkeit von Pflanzenzellen 361. 597. Narkose 465. Wachstum v. Pflanzenkeimlingen 525. 538.
Ostwald, Wilhelm, Adsorption 208. 224. Affinität v. Säuren 114. 149. Affinitätskonstante 112. Autokatalyse 725. Binnendruck 15. Dissoz. Konstante des Wassers 164. Elektrodenpotentiale 161. Esterkatalyse 150. Hydrolyse 129. Indikatoren 132. Katalysatoren 665 ff. Löslichkeit u. Oberflächenspannung 204. Membranpotentiale 572. Metastabiler Zustand 52. Normalelektrode 166. Periodische Katalyse 738. Reaktionskoppelung 732. 765. Stufendissoziation 120. Übertragungskatalyse 695. Unterkühlung 54. Verdünnungsgesetz 102. 105. 111.
— u. Nernst, Trennbarkeit v. Kat- u. Anionen 95.
—, Wolfgang, Adsorption u. Vergiftung 227 ff. Dispersion 257. Dispersität u. Färbung 259. 261. Gelatinequellung 334. 335. Gelatinieren 318. Giftigkeit v. Salzgemischen 524. 526. 528. Hämoglobingleichgewicht 111. Hitzekoagulation 319. Indikatoren 132. 171. 427. Säurequellung 68. 760. Systematik der Kolloide 276.
— u. Dernoscheck, Adsorption u. Vergiftung 229.
O'Sullivan u. Tompson 717.
Otto, G. 451. 469.
Overton, Bedeutung von *Ca* für Zentralnervensystem 545. Bestimmung von Verteilungskoeffizienten 355. Frosch-

larven 81. Indirekte Erregbarkeit 522. 539. Kataphorese v. Blutkörp. 602. Lipoidtheorie 398. 403ff. Muskeln 67. 80. 338. 385ff. 496. 540. Muskelströme 587. Narkose 421. 446ff. Nerven 510. Permeabilität f. Säuren 481. Osmoregulation bei Amphibien 626. Osmot. Druck konzentr. Lösungen 25. Osmot. Druck v. Froschblut 32. Osmot. Eigenschaften der Zellen 350ff. Permeabilität f. Zucker 445. Plasmolyse 61. Quellung 85. Stärkebildung 740. Vitalfärbung 426. 434ff.

P.

Paal 345.
— u. Amberger 711.
Pachon mit Busquet 539. 545.
Paine, H. 290. 291. 364.
Palitzsch 171. 195.
— u. Walbum 721.
Palladin 736.
Palmaer 150.
Palmer mit J. L. Henderson 191.
Pantanelli 68. 69.
Parker mit Moore 272. 333.
Parnas 252. 572. 759.
Parnell mit Richardson u. Nicol 225.
Pascheles 312.
Pascucci 409. 426.
Pasteur 523.
Paul, Theobromin 135.
— Birstein u. Reuss, Desinfektion 229. 231. 478. 480. 663.
—, Th. u. His, Harnsäure 122. 124. 126.
— mit Krönig 228. 474. 477. 478. 617.
Pauli, amphoteres Eiweiss 320. Eiweissfällung 309ff. 321. 322. 325. 326. 329. Eiweissionen 335. 336. Hitzekoagulation 308. Muskelkontraktion 759. Permeabilität f. Salze 374. Quellung 317. 318. Säurebindung an Eiweiss 141. 174.
— u. Falek, Eiweissfällung 322. 490.
— u. Flecker, Eiweissfällung 326. 339.
— u. Handovsky, Eiweissquellung 760. Hitzekoagulation 308. 319. Reibung v. Eiweisslösung 336.
— mit Landsteiner, elektr. Transport v. Eiweiss 320.
— u. Samec, Löslichkeit im Serum 345. 376. Reibung v. Eiweisslösung 336.
— u. Wagner, Reibung v. Eiweisslösung 336.
Pautinski 649.
Payer 691.
Peirce 723.
Pelet-Jolivet 245. 246. 294. 427.
Peltier 551.
Pemsel mit Spiro 141.
Penard 233.
Perrin, Kataphorese u. Elektroendosmose 235ff. Kolloidfällung 281. Molekularbewegung 262. Systematik der Kolloide 276.
Peters 759.
Pfaundler 179. 186. 658.
Pfeffer, Bildung der Plasmahaut 233. Einfluss hoher O_2-Drucke 777. 778. Osmot. Druck 8. 10. 12. Osmot. Druckmessung 59. 68. Permeabilität für Säuren 364. Permeabilität u. Temperatur 443. Plasmahaut 62. 67. 424. Quellungsdruck 70. Reizbewegungen bei Pflanzen 5. Turgor 70. Vakuolenhaut 65. Zentraldruck 71.
— u. Hansteen, Stärkeabbau 740.
Pfeiffer, P. u. v. Modelski 175. 375.
Philoche 724.
Philipps mit Bradford 654.
Philippson 38.
Pick mit Auerbach 114. 130. 198.
Pickering 233.
Pictet 57.
Picton mit Linder, Ausfrieren v. Kolloiden 56. Diffusion v. Kolloiden 264. Filtration kolloider Lösungen 274. Kataphorese 243. 277. 280. Kolloidfällung 281. 295. 302. Oberflächenspannung koll. Lösungen 303. Reversibilität der Kolloidflockung 293. Tyndallphänomen 259.
Pierce mit Morse 346.
Pincussohn 338. 640.
— mit Michaelis 296.
Planck 158.
Plotnikow mit Luther 768.
Plzák u. Hušek 665.
Pohl 403. 453.
Pólányi 186.
— u. Báron 752.
Pollak 661.
Pollitzer 751.
Porcelli mit Galeotti 584.
Porges 299. 300. 409.
— u. Neubauer 284. 299. 308. 319. 325. 425. 530.
— u. Přibram 546.
Porodko 602.
Port 410. 488. 491.
v. Portheim mit v. Eisler 519. 543.
Portier 29. 33. 34.
Posnjak 315.
Posternak 322.
Pottevin 690.
Potts mit Donnan 233. 273.
Preuner mit Krafft 274.
Přibram mit R. Goldschmidt 457. 597.
— mit Porges 546.
— mit Mayerhofer 346.

Pringsheim mit Abderhalden 684.
Prowazek 64. 233.
Pütter 602. 778.
Pugliese 506. 653.

Q.

Quagliariello 186. 190. 197.
Quincke 216. 235. 404. 738.
Quinton 35. 36. 81. 625.

R.

Raciborski 68.
Raehlmann 261.
Rahe mit Buxton 296. 300. 326.
Ramsay 15. 398.
— mit Mond u. Shields 225. 705.
Ramsden 219.
Ranke 636.
Ransom 409.
Raoult 14. 399.
Rathery mit A. Mayer u. Lamy 651.
Rathmann mit Herz 400.
Raudnitz 710.
Raulin 523.
Rayleigh 205. 259. 290.
Rayman u. Sulč 665.
Reichel 479.
— u. Spiro 346.
Reicher 461.
Reichert, K. 300.
Reid 27. 273. 607. 608. 652.
Reinders 407.
— mit Bredig 710.
Reinke, J., Quellungsdruck 315.
Reiss 557.
Reuss 235.
— mit Paul u. Birstein 229. 231. 478. 480. 663.
v. Rhorer 141. 180. 191. 762.
Rhumbler 762.
Ribbert 651. 657.
Richardson, Nicol u. Parnell 225.
Riesenfeld mit Nernst 551.
Ringer, Sidney 522. 540.
Ringer, W. E. 124. 180. 191. 195.
— u. van Trigt 721.
Ripley mit Bredig 152.
Rivett 309.
Roaf, osmot. Druck v. Eiweisslösung 273. 333 Permeabilität 374. 376. 379.
— mit Adamson, osmot. Druck v. Eiweisslösung 272.
— mit B. Moore, osmot. Druck v. Eiweiss 111. 265. 272. 319. 332. 333. Eiweissfällung 347. Narkose 457. 597. Permeabilität 374. 375.
Roberts mit Barcroft 109.
Robertson, Eiweiss als Elektrolyt 140. 141. 173. Eiweissalze 333. Plasmahaut 424. Reaktionsregulation im Blut 189. Fermentative Synthese 691.
Rodewald 314.
— u. Kattein 314.
Rodier 33. 35. 628.
Römer 479.
Roemer mit Much u. Siebert 261.
Röntgen u. Schneider 214. 215. 310.
Rohde 219. 343.
—, E. 757. 758.
Rohonyi 174.
Rolly 186.
— u. Oppermann 369.
Rona, Kompensationsdialyse 46. 639.
— mit Abderhalden, Peptide 691.
— u. Arnheim, Erepsin 721.
— u. Bien, Esterase 721.
— u. Döblin, Blutzucker 368.
— u. Ebsen, Esterase 723.
— u. György, Kompensationsdialyse 47. 639. Serumelektrolyte 377. 378. 379. 603.
— u. Michaelis, Adsorption 205. 214. 220. 246. Blutzucker 367. 368. Kalzium der Milch 345. Dissoz. v. Kohlehydraten 114. Eiweissfällung 340. Indikatoren 171. Isoelektr. Punkt 143. 281. 329. Maltase 721. Reaktion des Blutes 183ff.
— u. Neukirch, Peristaltik u. *H*-Ionen 193. 194.
— u. Pauli, Quellung 317. 318.
— u. Takahashi, Blutzucker 367. 443. Kalzium im Serum 378. Kompensationsdialyse 47.
Rosemann 640.
Rosenbach mit Lichtwitz 126.
Rosenthal, J., 701.
Rosenthaler 681. 686.
Rossi 191.
Roth 309. 461.
Róth, W. 372. 632. 633.
Róth-Schulz u. Körösy 622.
Rothe mit Lottermoser 279. 293.
Rothmund 309. 347.
Rubner, Permeabilität der Hefe 364. 443. Glykogen 689. Kalorimetr. Messungen 755.
Rudolphi 114.
Ruhland, Diffusion durch Lipoidmembranen 407. Lipoidlöslichkeit 405. Durchlässigkeit der Zellen 363. 364. 412. Permeabilität u. Narkose 466. Vitalfärbung 429ff.
Runnström mit Backman 39.
Ruschhaupt 657.
van Rysselberghe 60. 363. 443.
Rywosch 410. 490.

S.

Sabanejew u. Alexandrow 265.
Sabbatani 50. 51. 80.
Sackur 173. 333.
— u. Laqueur 140. 335.
Salaskin mit Lawrow 691.
Salessky mit Nernst 167.
Salge 37. 186.
Salkowsky mit Hittorf 617.
Salm 171.
Salzmann 449.
Samec 317. 318. 335. 542.
— mit Pauli 336. 345. 376.
Samelson 549.
Sand 555. 728.
Sasaki 648.
Sauer 650.
Savaré 648.
Sawjaloff 691.
Saxl mit A. Müller 545.
Scalinci mit Bottazzi 338.
Schade, Bindegewebe 501. Harnkonkremente 345. Harnsäure 345. Katalysatoren 664. 665. Konstitution des Wassers 259. 311. 323. Quellung v. Bindegewebe 338.
— u. Boden, Kolloide Harnsäure 124. 236.
Schaeffer mit A. Mayer 410. 490.
— — u. Terroine 273. 281.
Schaffnit 56.
Schaper 40.
Schaps 548.
Scheffer 44. 619.
Schepowalnikow 620.
Scheurlen u. Spiro 479.
Schibig 307. 336.
Schiff 539. 545.
Schilow 732. 765.
Schlayer mit Schmid 338.
Schlecht 650.
Schloss 549.
Schmid u. Schlayer 338.
Schmidt, A. 648. 650.
—, C. 630.
—, G. 616.
—, G. C. 206. 208. 214.
— -Nielsen 36. 38. 219. 220.
Schneider, E. A. 303.
— mit Douglas, Haldane u. J. Henderson 764.
— mit Röntgen 214. 215. 310.
Schoeller mit Franz Müller u. Schrauth 479.
Schönbein 665.
Schönfeld mit Hauberrisser 338. 501.
Schönlein 592.
Schoorl 669.
Schorr 336.
Schrauth m. Franz Müller u. Schoeller 479.
Schreiner mit Drucker 22.
Schreiter 539.
Schroeder, H. 418. 478.
v. Schroeder 317. 318. 335. 336. 625.
van der Schroeff mit Hamburger 605.
Schucht mit Freundlich 240. 282. 285.
Schütt 219. 343.
Schütz, E. 726.
— u. Huppert 726.
—, J. 726.
Schuhmeister 619.
Schulemann 429.
Schulz, Fr. N. u. Zsigmondy 345.
—, P. 37.
Schulze, H. 283.
Schwartz, A. 441. 504. 514. 539. 592.
Schwarz, C. 80. 496. 636.
—, L. 658.
Schwendener u. Naegeli 472.
Seal mit Freundlich 309. 310. 317. 322.
Seemann 539.
Senter 712. 713. 723. 728.
Setschenow 309.
Shaffer mit Buxton 284.
— — u. Teague 296. 300.
Shaklee u. Meltzer 219.
Shields 129. 154. 164.
— mit Mond u. Ramsay 225. 705.
Shorter 219,
Shull 418. 478.
Siebeck 388. 392. 500.
Siebert mit W. Biltz u. Much 320.
— mit Much u. Roemer 261.
Siedentopf u. Zsigmondy, Ultramikroskop 260.
Sjöqvist 141. 173.
v. Skramlik 190. 191.
Slator 698.
Slotte 310.
Smale 163.
Smoluchowski 262.
Snyder 772.
v. Sobieranski 647.
Söldner 642.
Sörensen, Enzymwirkung u. H+-Konzentration 717 ff. Indikatoren 170 ff. 427. Isoelektr. Punkt 329. Puffergemische 117. 169. Reaktion des Blutes 181 ff.
— u. Palitzsch, Meerwasser 195.
Sollmann 658. 660. 661.
Sommer mit Bredig 710.
Sommerfeld 640.
Spalteholz 316.
Spaeth, R. A. 506.
— u. Höber 484.
Graf Spee 608.
Spitzer 712.
Spiro, auswählende Löslichkeit 404. Diffusion v. Kolloiden 346. Eiweissfällung 308. 343. 347. Harnbildung 661. Kol-

loidfällung u. Entmischung 312. 317. Kolloidfällung durch Nichtleiter 303. Quellung 68. 335.
Spiro u. Bruns, Desinfektion 479.
— u. L. J. Henderson, Ionenpermeabilität bei Blutkörpern 600. Reaktionsregulation im Blut 188.
— u. Pemsel, Säurebindung an Eiweiss 141.
— mit Reichel, Diffusion v. Kolloiden 346.
— mit Scheurlen, Desinfektion 479.
Spohr 150. 310. 322.
Spring 260. 298.
Sprung 310.
Stadler u. Kleemann 228.
van de Stadt 778.
Stange 75.
Starling, Harnbildung 653. 656. Lymphbildung 632. 633. 634. Osmot. Druck v. Eiweisslösungen 264. 266. Resorption 617.
— u. Tubby, Lymphbildung 632.
Steche mit Waentig 721. 728.
Stefan 15. 44.
Steiner 309.
— mit W. Biltz 221.
Stern, E. 671.
—, L. u. Battelli 347. 458. 597. 736.
Stevens 478.
Stewart 372. 373. 493.
Steyrer 658.
Stieglitz 132. 665.
Stiles mit Harlow 219.
Stock mit Bodenstein 706.
—, Gomolka u. Heynemann 706.
— u. Guttmann 706.
Stodel mit V. Henri, Lalou u. A. Mayer 285. 295.
Stoeltzner, H. 81. 316.
Stoney 97.
Straub, H. mit Barcroft 655.
—, W., Narkose 450. Ruheströme des Herzens 505. Veratrinvergiftung 227.
Strauss 30. 640.
Strietmann mit M. H. Fischer 760.
Strohl mit Demoll 772.
Stübel 125. 514. 515.
Sulč mit Rayman 665.
Sumner 81.
Sundberg mit Backman 39. 626.
The Svedberg 261 ff. 277.
Swart 410.
Swellengrebel 57.
Swinne mit Walden 200.
Sykes mit M. H. Fischer 662.
Szili 186.
v. Szily 117. 168.
Szücs 444. 518. 519. 543. 602.
v. Szyszkowski 65.

T.

Taguchi mit Toda 627.
Takahashi mit Michaelis 484.
— mit Rona 47. 367. 378. 443.
Tammann 15. 27. 60. 656. 671 ff.
— mit Chlopin 776.
Tangl, lebendes Eiweiss 663. Reaktion des Magensafts 197. Wärmebildung in d. Niere 764.
— mit Bugarszky, Leitf. v. Blutserum 180. 372.
Tarugi u. Tomasinelli 640.
Tashiro 592.
Tate 201.
Taylor 689. 690. 691. 717.
Teague u. Buxton 274. 296. 301.
— mit Field 340.
— mit Shaffer u. Buxton 296. 300.
Teletow mit Bredig 709. 714.
Terroine mit A. Mayer u. Schaeffer 273. 281.
Teruuchi 489.
Thacher mit Mendel 637.
Thiel, A. 132.
Thieren mit Philippson u. Hannevart 38.
Thiselton-Dyer 57.
Thomsen 116.
Thomson, J. J., Oberflächenspannung u. Adsorption 201 ff.
Thunberg 736. 779.
Thyrode 524.
Titoff 221. 711. 712.
Toda u. Taguchi 627.
Tomasinelli mit Tarugi 640.
Tompson mit O'Sullivan 717.
Toropoff mit Bethe 567.
Tower 181.
Traube, J, Hämolyse 419. Narkose 466 ff. Neutralsalzwirkungen 310. Oberflächenaktivität v. Farbstoffen 437. Oberflächenspannung 201. 211. 215. 218. 221. Oberflächenspannung u. Löslichkeitsverminderung 347. Permeabilität u. Oberflächenspannung 415 ff. Spezif. Gewicht v. Salzlösungen 90. Stalagmometer 201.
—, M. 8. 397.
Trautz u. Volkmann 770.
Trendelenburg, P. 506.
Trevor 150.
Trier u. E. Winterstein 663.
van Trigt u. W. E. Ringer 721.
Tröndle 351. 442.
True mit Kahlenberg 477. 480. 486.
Tschagowetz 579.
v. Tschermak mit Bernstein 583. 593.
Tswett 71.
Tubby mit Starling 632.
Turbaba 669.
Tyndall 258.

U.

Udby mit H. Goldschmidt 695.
Uhlirz mit Landsteiner 220.
Urano 49. 389. 468. 500. 510.

V.

Vandevelde 408. 480.
v. Vegesack mit W. Biltz 268.
Vella 620.
Vernon 421. 456. 458. 469. 597.
Verworn, Biogenhypothese 663. Narkose 460.
Verzàr 584. 592. 758.
— u. Laqueur, Atmung u. *H*-Ionen 192.
Victorow mit Bottazzi, Oberflächenspannung 218.
Visser 681.
Vogt mit Brodie 607.
Voigt, J. 438.
Voigtländer 54. 55. 346.
Voit u. Bauer 652.
Volk mit Eisenberg 231.
Volkmann mit Trautz 770.
de Vries, isoton. Koeffizienten 86. Osmot. Druck bei Pflanzen 42. Plasmolyse 59. Vakuolenhaut 65.

W.

Waage mit Guldberg 103.
van der Waals 315.
Wächter 66.
Waentig u. Steche 721. 728.
Wagner 310.
— mit Pauli 336.
Walbum 170. 173. 428.
— mit Palitzsch 721.
Walden 500.
— u. Swinne 200.
Waldenberg mit Höber 487. 520.
Waldstein mit Asher 652.
Walker 134.
— u. Abbott 132.
— mit Appleyard 223.
— u. Marshall 278.
Wallace u. Cushny 620.
Walton mit Bredig 693. 696.
Warburg, E. 553. 572.
—, O., Hemmung v. Katalysen durch Narkotika 714. Narkose 456ff. O_2-Verbrauch der Blutkörperchen 371. O_2-Verbrauch v. Seeigeleiern 196. 543. 544. Pankreasferment 684. Permeabilität f. Basen 394. Zellstruktur 468. 736ff.
— u. Meyerhof, Atmung v. Seeigeleiern 458. 735.
Warburg, O. u. Wiesel, Durchlässigkeit von Blutkörperchen 354. 355. 367. Hefepressaft 347. Narkose 458. 597. Verteilungssatz bei Zellen 411.
Washburn 310.
Wasteneys u. J. Loeb 462. 517.
Waterman mit Böeseken 452. 464. 481. 482. 485.
Weber, S. 632.
Weevers 230. 231.
Weigert mit Luther 767.
Weiland 549.
v. Weimarn 258. 276. 313.
Weinland 508.
Weinmayr mit Bredig 738.
Weintraud 741.
Weiss, G. 559. 560.
—, O. mit Gildemeister 559. 561.
Weisweiller mit Bertrand 684.
Weizsäcker 757.
Wertheim-Salomonson 557.
Wessely 632. 634.
Westhaver 705.
Whatmough 202. 203.
Whitney u. Blake 237. 264. 277. 294.
— u. Ober 293.
Widmark 38.
Wiedemann, G. 235.
— u. Lüdeking 314.
Wiesel mit O. Warburg 347. 354. 367. 411. 597.
Wijs 164.
Wild mit Engler 664.
Wilke u. Atzler 515.
— mit Bredig 738.
— u. Meyerhof 554. 557. 564.
Will u. Bredig 156.
Wilsmore 161. 310. 485.
Windaus 409.
Winfield 655.
Winkelblech 134. 138. 219. 333.
Winogradsky 523.
Winterstein, E. u. Trier 663.
—, H., Atmung u. *H*-Ionen 192. Muskelstarre 759. Narkose 460. 461.
v. Wittich 644.
Woelfel 372.
Woker 664. 713.
Wolff mit Lobry de Bruyn 260.
Wood, Kerfort 138.
Worm-Müller 251.
Woudstra 303.
— mit Jorissen 285.
v. Wyss 516.

Y.

Yasuda 76.

Z.

Zangger, Immunochemie 232. 340. Membraneigenschaften 346. 736. Oberflächenhäutchen 219. Viskosität kolloider Lösungen 307. 336.
Zanietowski mit Cybulski 562.
Zawidzki 65. 203.
v. Zeynek u. v. Bernd 557.
— mit Nernst 557.
Ziegler mit Bechhold 124. 127. 346.
Zlobicki 303.
Zsigmondy, Gallertstrukturen 313. Kolloide 261 ff. 305. Schutzkolloide 345. Tyndallphänomen 259.
— u. Bachmann, Struktur v. Gallerten 125.
— mit Fr. N. Schulz, Schutzkolloide 345.
— mit Siedentopf, Ultramikroskop 260.
Zuntz 377. 548. 602.
— mit A. Loewy 377.
Zunz 640.

Sachregister.

A.

Absorption u. Adsorption 221. 224.
Absorptionsgesetz von Henry 224.
Absorptionspotentiale 243.
Acetatgemische (Tabelle) 118.
Additive Eigenschaften v. Salzlösungen 89.
Adsorption 202ff. A. u. Absorption 221. 224. A., anomale 220. A. v. Elektrolyten 238ff. 244. A. elektrostatische 215. 220. A. v. Enzymen 219. 339. 469. 735. A. u. feste Lösung 221. 224. A., Geschwindigkeit 205. A. u. Giftwirkung 226ff. A. u. Hämolyse 228. A. u. Hydrolyse 221. A. der Immunkörper 231. A. u. Kolloidfällung 285. A. u. Ladung 234ff. A., mechanische 215. A. mehrerer Stoffe 213. A. u. Narkose 466. A., negative 203. 216. A. u. Oberflächenspannung 65. 202. A. Reversibilität 209 219. A. u. Verteilung 406. A. an Zellen 226.
Adsorptionsgleichgewicht 206.
Adsorptionsisotherme 206ff.
Adsorptionskatalyse 705. 727.
Adsorptionspotentiale 238ff. 279. 574.
Äquimolekulare Lösungen 13.
Affinität, chemische 745. mechanische 403.
Affinitätskonstanten 112. 455.
Agglutination 298. 327.
Agglutinin, Bindung des 232.
Akkommodation nach Nernst 559. 565.
Aktionsströme der Haut 505. A. u. Membrantheorie 591. A. des Muskels 504.
Aktive Masse 103.
Aktuelle Reaktion 179.
Albuminiumchlorid 142. 174.
Algen, Durchlässigkeit 352. 356. 359ff. 444. 465. 517. 525. 543. 545. Einfluss seltener Erden 517.
Alkali, titrierbares 377.
Alkaliionen, Adsorption 214. 246. A. als Diuretica 651ff. Physiologische Wirkungen 471ff. Quantit. Bestimmung 165.
Alkaloide, Oberflächenspannung der Lösungen 215. Permeabilität 355.
Altern der Kolloide 342.
Amikronen 261.
Aminosäuren, Dissoziation 138. Löslichkeit 137. 139. Salzbindung 175.
Ammoniakgemische (Tabelle) 118.
Aminosflüssigkeit, *H*-Ionen 197.
Ampholyte 134.
Amphoteres Eiweiss 320.
Amphotere Elektrolyte 134. Enzyme als 719.
Anatonose 352.
Anionen 91. Quantit. Bestimm. 165.
Anorganische Fermente 710.
Antagonistische Ionenwirkungen 529.
Arbeit, maximale 157. 742ff. Osmotische 13.
Arbeitsfähigkeit u. Gleichgewicht 48. 744.
Arbeitsleistung durch chemische Reaktion 741.
Atmung u. *H*-Ionen 192.
Auflösungsgeschwindigkeit 707.
Aussalzen 309ff.
Autokatalyse 724.
Autolyse u. Narkose 465.
Autoxydation 765.

B.

Bakterien, Abtöten durch Säure 480. Abtöten durch Schwermetallsalze 474ff. Agglutination u. Ladung 300. 301. Durchlässigkeit 363. Geisselzopfbildung 300. Kataphorese 474. Osmot. Druck u. Gefrierpunkt 56. Salzeinflüsse 535. 542.
Basen, Durchlässigkeit v. Pflanzenzellen 364. Giftigkeit 479ff. Permeabilität tier. Zellen 393. Schwach dissoziierte 115. 455. Stärke 111.
Basenkapazität v. Blut 190.
Bastardierung und *H*-Ionen 196.
Bauchhöhle, Resorption aus 601. 614. 632.
Befruchtung und *H*-Ionen 196. B. u. osmot. Druck 39.

Beugungsscheibchen 260.
Beweglichkeit, elektrolytische von Ionen 101.
Bimolekulare Reaktion 153.
Bindegewebe, Quellbarkeit 338. 501.
Binnendruck 15.
Binnensalze 490.
Bioelektrische Ströme 569ff. 579ff.
Blasendruck, maximaler 201.
Blut, Karbonate 193. Gefrierpunkt 28. 32ff. 628. Gerinnung 194. *H*- u. *OH*-Ionen 179ff. Kohlensäure 193. Leitfähigkeit 372. 379. Molare Konzentration 26. 87. Osmot. Druck 29. 33ff. 628. Osmot. Partialdrucke 26. Pufferung 187. 193. Reaktion 179ff. Reaktionsregulierung 193. Säure- u. Basenkapazität 190. Salze 370. 379.
Blutgerinnung 194.
Blutkörperchen, Adsorption an 226. 228.
Blutkörperchen, Durchlässigkeit u. Temperatur 773. Elektr. Ladung 300. 301. Form 84. Innere Leitfähigkeit 379ff. Ionenpermeabilität 444. 601. 603ff. Isoelektr. Verhalten 484. Kataphorese 474. 599. Ladung u. Resistenz 254. Leitfähigkeit 372. 379. Osmot. Druck 76. Permeabilität 353. 354. 366ff. Resistenz 76. 77. 490. Saponineinfluss 382. 384. Säurewirkung 480. Salze im Innern 375. 379ff. Salzwirkungen 486ff. 538. 599. Sauerstoffverbrauch 371. Sauerstoffverbrauch u. Narkose 462. Stroma 409. 426. 483. Stromavolumen 85. Traubenzucker 443. 445. Volumbestimmung 372. Wirkung v. Alkalisalzen 486.
Blutplättchen 194.
Blutserum, Gefrierpunkt 29. Kohlensäure 47. Leitfähigkeit 373. Oberflächenspannung 218. Zustand der Salze 47.
Blutzucker 367. 443.
Bromwirkungen 516.
Bronchialmuskeln 506.

C.

Calcium in der Milch 47. 445. C. im Serum 47. 345. 378. C. physiologische Wirkungen 545. 565.
Carbonate, Gleichgewichte 119. 130.
Carbonationen, Einfluss auf die Atmung 193.
Cerebrospinalflüssigkeit, *H*-Ionen 197.
Chemischer Widerstand 144.
Chlorionen im Blut 47. Elektrochem. Messung 165. Physiol. Bedeutung 516.
Cholesterin, Fällbarkeit 319.
Chromatophoren 506.
Cilienbewegung 508. 532.
Ctenophoren 541.
Cytolyse 407. 410. 535.

D.

Dampfdichte, abnorme 87.
Dampfdruck, Messung 18. D. u. osmotischer Druck 16.
Dampfdruckerniedrigung 17.
Daniellelement 161.
Danysz-Phänomen 342.
Darm, Bewegungen, *H*+-Einfluss 194. Beweg., Salzeinflüsse 546. Permeabilität 391. Resorption im D. 607ff.
Darmsaft, Sekretion 640. *H*-Ionen 198.
Deltabildung 298.
Deplasmolyse 66. 67.
Desinfektion 228. 231. 474ff. 485.
Dialysquotient 621.
Diaphragma, Ladung eines 236. 249.
Diffusibles Alkali 377. 603.
Diffusion 43. D. von Elektrolyten 98. D. u. innere Reibung 622. D. v. Kolloiden 44. 263. 346. D. durch Membrane 618ff. D. u. Membranpolarisation 250.
Diffusionselektromotor. Kraft 98. 158.
Diffusionsgeschwindigkeit in Gallerten 346. D. u. Reaktionsgeschwindigkeit 706.
Diffusionskonstanten 44. 619.
Diffusionspotential 158. Beseitigung 180. 181. Einfluss v. Membranen 251.
Diphasische Flüssigkeitsketten 569ff.
Dispersion 257.
Dissoziation 87. Einfluss v. Druck auf die elektrolyt. D. 776. Einfluss der Temperatur 679. Elektrolytische 93. Hydrolytische 128. D. des Wassers 127. 162. 184. D. des Oxyhämoglobins 107. in Stufen 120. D. u. Temperatur 117. 678. D. u. Verdünnung 102.
Dissoziationsgrad 87.
Dissoziationskonstanten 111. 114. 115. 455. D. des Wassers 127. 162. D. des Wassers bei versch. Temperatur (Tabelle) 184.
Dissoziationswärme 117.
Doppelschicht, elektrische 159. 588.
Druck, Einfluss auf Dissoziation 776. Einfluss auf Organismen 776ff.
Drüsen, Permeabilität 441.

E.

Ei, Gefrierpunkt beim Frosch 39. Gefrierpunkt beim Huhn 41.

Einschleichen eines Reizes 559. 562. 565.
Eiweiss, amphoteres 320. E. als amphoterer Elektrolyt 139. Diffusion 263. 346. 634. Einfluss d. Zusatzgeschw. auf die Fällung 342. Elektr. Ladung 320 ff. 329 ff. Fällbarkeit 308 ff. 321 ff. 339, 521. Fällung durch Elektrolytgemische 329. Innere Reibung 335. Ionenbildung 333. Isoelektr. Verhalten 329. Lebendes 662. Membrandiffusion 346. Oberflächenspannung 216 ff. 338.
Eiweisslösungen, osmot. Druck 265 ff. 272. 319 ff. 332 ff.
Eiweiss, Salzbindung 174. Säure- u. Laugenbindung 141. 173. Ultrafiltration 275. Ultramikroskop. Verhalten 261.
Elektrische Erregung 552 ff. 556 ff.
Elektrisches Organ der Fische 592.
Elektrischer Transport v. Kolloiden 277.
Elektroden, umkehrbare 160. Wasserstoff- 163.
Elektroendosmose 234 ff. 241. 568. E. u. Resorption 253. E. u. Sekretion 253.
Elektrolyse 96.
Elektrolytdiffusion 98.
Elektrolyte 91. Amphotere 134. Diffusion 98. Diffusion in Gallerten 346. Diffusion durch Membranen 248.
Elektrolyte, Löslichkeit 119. 124. Starke 114.
Elektrolytgleichgewichte 111.
Elektrolytischer Lösungsdruck 159. 161. (Tab.) 310. E. L. u. Fällungsvermögen 234. E. L. u. Giftwirkung 485. 530. E. L. schwerlöslicher Stoffe 242.
Elektromotorische Kräfte durch Adsorption 238 ff. E. K. der Diffusion 98. 158. Membranen als Sitz 267. Theorie 156 ff.
Elektronen 97.
Elektroosmotischer Druck 71. 253. 255.
Elemente, galvanische, Theorie 156 ff.
Embyro, Gefrierpunkt beim Frosch 39.
Emulsionen, Stabilität 288.
Emulsionskolloide 276.
Emulsoide 276.
Endosmometer 7.
Endotherme Reaktionen 677.
Energie, freie 742.
Entmischung, tropfige 125.
Entwicklungsgeschwindigkeit u. *OH*-Ionen 196. E. u. Temperatur 771.
Enzyme 662 ff. Adsorption 219. 469. 735. E. als amphotere Elektrolyte 719. Diffusibilität 346. Elektr. Transport 331. Intrazelluläre 729. Kinetik 716 ff. Einfluss v. Narkotika 458. 466 ff. Oberflächenspannung der Lösungen 219. Schüttelinaktivierung 219. Synthesen durch 680 ff. Vergiftung 712.
Erdalkaliionen, quantit. Bestimmung 165.
Erfrieren 774. E. u. Gefrieren 56.
Erregung, elektrische 552 ff. e. E. u. Kolloidvorgänge 563. 565.
Erregungskolloide 514.
Esterkatalyse 150. 322.
Exsudate, *H*-Ionen 197.

F.

Färbung, vitale 62. 426 ff. 615. 644.
Farbstoffe, Adsorption 209. 210. 224. 239. 245. Durchlässigkeit für 62. 426 ff. 615. 644. F. als Kolloide 274. 278. 303. 427. 428 ff. Lipoidlöslichkeit 405. 406. 407. Oberflächenspannung der Lösungen 218. Osmot Druck 268. Ultramikrosk. Verhalten 261. 296. Verteilung 407.
Fermente 662 ff. Anorganische 710. Intrazelluläre 730. Narkotische Hemmung 458. 466 ff. 714. Oberflächenspannung der Lösungen 219. Schüttelinaktivierung 219. Synthetische Prozesse durch 676 ff. Vergiftung 712.
Feste Lösung und Adsorption 221. 224.
Fibrin, Struktur 125.
Fische, Gefrierpunkt des Blutes 33 ff. 38. Salzeinflüsse auf Lebensfähigkeit 540 541. Osmoregulation 34. 626.
Fischeier, Entwicklung 526 ff. 538.
Fixierungsflüssigkeiten 81. 316.
Flimmerbewegung 508. 532.
Flüssigkeitsketten 569 ff. Diphasische 569 ff.
Flüssigkeitspotentiale 159. 569 ff.
Froscheier 39. 771.
Funduluseier, Entwicklung 526 ff.

G.

Galle, *H*-Ionen 197. Oberflächenspannung 218. Osmot. Druck 640. 642.
Gallensteine 345.
Gallerte, Diffusion in 316. 346. Entstehung 312 ff. Filtration durch 274.
Gallerten Struktur 125. 313 ff.
Galvanische Elemente, Theorie 151 ff. Thermodynamik 745 ff.
Galvanotropismus 602.
Gammarus, Vergiftung 229.
Gasgesetze 11.
Gasketten 163.
Gaskonstante 12.
Gefrierpunkt, anomaler 310. Bestimmung 21. 52. 54. 56. G. vom Blut 28. 33 ff. G. des Blutes bei Amphibien 32.

38. Bei Fischen 33 ff. 38. Bei Meerestieren 32. Bei Reptilien 33. 34. 38. Bei Säugetieren 29. Bei Süsswassertieren 38. Bei Vögeln 34. Bei Wirbellosen 33. 38. G. v. Eiern u. Embryonen 39. G. von Früchten 51. G. v. Harn 628. 640. G. in Kapillaren 54. G. v. Körpersäften 32 ff. Kolloider Lösungen 264. G. v. Mikroorganismen 57. G. v. Organen 49. G. u. osmotischer Druck 20. G. v. Pflanzensäften 42. G. u. Sekretion 640.
Gefrierpunktserniedrigung, molekulare 20.
Gel 313.
Gelatine 308 ff. Oberflächenspannung 216. Quellung 337. Tyndallphänomen 313.
Gerbstoff, Exosmose 420.
Gerbung durch Salze 531.
Gerüstsubstanz v. Zellen, Volumen 85.
Gesättigte Oberfläche 208. 221.
Geschwindigkeitskonstante 147.
Gesetz v. Faraday 98.
Gewebsspannung 82.
Gibbs, Thomsonsches Theorem 202.
Giftigkeit v. Säuren u. Laugen 479. G. v. Schwermetallsalzen 474.
Giftwirkung durch Adsorption 226 ff.
Glasketten 572.
Glaukom 338.
Gleichgewicht, bewegliches 678. Chemisches 104. Chemisches u. Temperatur 678. 774. Dynamisches 664. 729. G. bei Elektrolyten 111. Falsches 670. G. u. Katalyse 667 ff. Verschiebung durch Katalysatoren 673 ff.
Gleichgewichtskonstante 105. 106.
Goldzahl 345.
Gramm-Molekül 12.
Grenzflächenspannung, Messung 199.
Grenzkonzentration, plasmolytische 69.
Grenzpolarisation 550. 567.

H.

Hämatokrit 78. 353.
Hämoglobin, Dissoziation, Einfluss v. Salzen 371. 380. Gleichgewicht mit Sauerstoff und Oxyhämoglobin 107. Isoelektrischer Punkt 330. Osmot. Druck 273. Einfluss der Temperatur aufs Gleichgewicht 775.
Hämolyse u. Adsorption 228. H. durch Ammoniak 228. H. durch Cytolytica 407 ff. H. u. elektr. Ladung 254. H. durch Hypotonie 76. H. u. Kataphorese 483. H. durch Narkotika 459. 464. 466. H. u. Oberflächenspannung 419. H. u. Permeabilität 366. H. durch Säuren u. Basen 480. H. durch Salze 486. 521. 538. 542. H. durch Saponin 232. 488. 491. H. durch Sublimat 478.
Hämolysine 409.
Härtungsflüssigkeiten 81.
Haftdruck 416. 419.
Haftdrucktheorie der Permeabilität 416.
Halbdurchlässige Membranen 8.
Haptogenmembran 233.
Harn, Oberflächenspannung 218. Osmot. Druck 627. 640. Reaktion 177. 190.
Harnbildung 643 ff. Energetik 762 ff.
Harnsäure, Dissoziation u. Löslichkeit 121 ff. H. als Kolloid 263. H. im Serum 47. 345.
Harnsteine 345.
Hauptsätze der Thermodynamik 742.
Haut, Durchlässigkeit 625 ff. Leitfähigkeit 441.
Hautstrom 250. 465. 505. 592. 597.
Hefe, Adsorption an 226. 231. Durchlässigkeit 364. 443. Kataphorese 300. 301. 474. Oberflächenspannung 423. Pressaft 458. 734.
Herz, Einfluss v. Salzen auf Kontraktion 540. 543. Einfluss v. Salzen auf Vaguserregbarkeit 539. 545. *Mg*-Wirkung 546. Rhythmus u. *H*-Ionen 197. Ruheströme 505. Veratrinvergiftung 227.
Histologische Methodik 81.
van't Hoffscher Faktor 87.
Homoiosmotische Tiere 37.
Humor aqueus, *H*-Ionen 197.
Hydratbildung 16.
Hydrattheorie der Lösungen 305. 311.
Hydrogel 313.
Hydrolyse 89. 128. H. durch Adsorption 221. 239. H. amphoterer Elektrolyte 137. H. durch Membranen 268. 272. H., quantitative Messung 153.
Hydrophile Kolloide 276. 304 ff.
Hydrosol 257.
Hydroxylionen und Alkaleszenz 131. H. u. Bastardierung 197. H. u. Blutgerinnung 194. H. u. Darmbewegung 194. H. u. Entwicklung 196. Herstellung kleinster Konzentrationen 118. 169. H. im Meerwasser 171. 195. H. in organ. Flüssigkeiten 175 ff. H. u. Parthenogenese 196. H., quantitative Bestimmung 144 ff. 152. H. u. rhythm. Bewegung 194. H. u. Sauerstoffverbrauch 196. H. in Se- u. Exkreten 197.
Hysteresis bei Kolloiden 342. 565.

I.

Ideale konzentrierte Lösungen 315.
Ideale verdünnte Lösungen 314.

Imbibition u. Osmose 249. 399.
Immunkörper, Diffusion 346. I. Reaktionen der 231. 340ff.
Indikatoren, Theorie 132. I. zur Bestimmung v. $[H+]$ u. $[OH-]$ 167. 172. (Tab.) Empfindlichkeit gegen Eiweiss 170. Empfindlichkeit gegen Salze 170. Salzfehler 195.
Indirekte Erregbarkeit 522. 539. 545.
Inkubationszeit der Kolloidflockung 292.
Innere Leitfähigkeit 379ff. 390.
Innere Reibung bei Kolloiden 303. 306. I. R. von Salzlösungen 310 619.
Inversion, Geschwindigkeitsmessung 146ff. 322.
Invertase, Kinetik 672. 716ff. Einfluss v. Narkotika 459. 467. 469.
Ionen, aktuelle 116. I., komplexe 475. 479. I., potentielle 116. I., Trennbarkeit 95.
Ionenazidität 177.
Ionenpermeabilität von Membranen 571. 572. 579ff. 599.
Ionentheorie 85ff.
Irreversible Reaktionen 103. 106.
Isoelektrischer Punkt amphoterer Elektrolyte 139. I. P. v. Blutkörp. 484. I. P. bei Eiweisskörpern 329. I. P. bei Kolloiden 281. 288. bei Muskeln 284.
Isosmotisch 13. 60.
Isotonisch 13. 60.
Isotonischer Koeffizient 85.

K.

Kalisalze 387. 546.
Kalksalze 360. 537ff. 542. 565. Löslichkeit im Serum 345.
Kalomelelektrode 166.
Kalzium in der Milch 47. 345. K. im Serum 47. 345. 378.
Kalziumwirkungen 545. 565.
Kapillarelektrische Vorgänge 234ff.
Kapillare Steighöhe 55. 200ff.
Kapillargesetz 469.
Kapillarität u. Gefrierpunkt 55. K. u. Unterkühlung 54.
Kapillarmanometer 202.
Karbonate, Gleichgewichte 119. 130.
Karbonationen, Einfluss auf die Atmung 193.
Katalyse 664ff. K. durch Adsorption 705. 710ff. 727. Einfluss der Temperatur 699. K. v. Estern 150. 322. K. im heterogenen System 702. K. im homogenen System 693. K. im kolloiden System 709. K., negative 712. K., periodische 738. Vergiftung 712. K. durch Zwischenreaktion 694ff.
Katalysatoren 151.
Kataphorese 234ff. K. v. Blutkörperchen 599. K. u. Hämolyse 483. K. v. Kolloiden 277. K. v. Nervenmark 248. K. von Zellen 247.
Katatonose 74.
Kautschukmembranen, Durchlässigkeit 399.
Kobaltiaksalz 327. 484.
Kobragift 409.
Kochsalzlösung, osmot. Druck (Tabelle) 89. physiologische 32. 80. 522.
Koffein bei Muskeln 357.
Kohlensäure, Einfluss auf d. Atmung 192. 193. K. im Blut 119. 181ff. Dissoziation 115. 130.
Kolloide 255ff. Adsorption v. 216. Altern 342. Ausfrieren 56. Diffusion 263. 346. 428. K., elektr. Eigenschaften 277. Fällung durch Elektrolyte 280ff. 307ff. Fällung durch Elektrolytgemische 302. Fällung durch Nichtleiter 347. 302. Fällung u. Zusatzgeschwindigkeit 290. 342. Filtration 274. K. im Harn 345. K., hydrophile 304ff. K., isoelektrischer Punkt 281. 288. Leitfähigkeit 280. Membrandiffusion 346. Oberflächenspannung 303. 306. K., optische Eigenschaften 258. K., osmot. Druck 264ff. 319ff. 332. Reaktion mit anderen Kolloiden 295. 338. 339. Reversibilität der Fällung 292. Schutzwirkung 344. Suspensions-K. 276ff. Systematik 276. Ultrafiltration 274. K., ultramikrosk. Verhalten 296. 428. K., unregelm. Reihen 297. Viskosität 303. 306.
Kolloidelektrolyte 267.
Kompensationsdialyse 47. 639.
Komplexe Ionen 475. 479.
Konkremente Bildung 209. 345.
Konservierung von Organen 81.
Konzentrationsarbeit 623. 762.
Konzentrationsketten 156ff. 162. 570ff.
Konzentrierte Lösungen, osmotischer Druck 24.
Koppelung v. Reaktionen 765.
Kryoskopie 21.

L.

Laminaria, Leitfähigkeit 361. 465.
Laugen 90. Giftigkeit 479ff.
Lecithin, Fällbarkeit 308. 319. 326. 521. L. als Lipoid 405.
Leitfähigkeit, elektrolytische 91. L., innere 379ff. 390. Messung 91. L., molekulare 92. L., spezifische 92. Tem-

peraturkoeffizient 92. L. v. Algen 361. L. v. Blut 372. 379. L. v. Eiern 439. L. v. Muskeln 441. L. v. Zellen 361. 465.
Leukocyten, Bewegungen 762. *Ca*-Wirkung 541. Osmot. Druck 79. Permeabilität 605.
Licht, Einfluss auf Permeabilität 442.
Lichtenergie 767.
Liesegangsche Zonen 316. L. Z. bei Tieren u. Pflanzen 317.
Lipoide 405. 435.
Lipoidmembranen 407. 409.
Lipoidtheorie 398ff. 403. 434ff.
Lipotrop 403. 434.
Liquor cerebrospinalis, *H*-Ionen 197.
Löslichkeit u. Oberflächenspannung 204. 415ff.
Löslichkeitserniedrigung durch Salze 309ff. L. durch Nichtleiter 347. 458.
Löslichkeitsprodukt 119.
Lösungen, feste 221. Hydrattheorie 305. 311. Ideale verdünnte 314. 315. 761. Ideale konzentrierte 314. 315. 761. Theorie 5. 12. 305. 310ff.
Lösungsdruck, elektrolytischer 159. 310. Elektrolytischer bei schwerlösl. Stoffen 242.
Lösungspotentiale 242.
Lungen, Durchlässigkeit 633. Sekretionsarbeit 764.
Lymphbildung 628ff.
Lymphe, *H*-Ionen 197. Oberflächenspannung 218. Osmot. Drnck 638.
Lyophil 305.
Lyotrop 310.

M.

Magensaft, *H*+-Gehalt 150. 197. Gefrierpunkt 640.
Magnesium 546. Wirkung auf Eiweiss 325.
Massenwirkungsgesetz 103ff.
Maximale Arbeit 158. 742ff.
Mechanische Affinität 403.
Medusen, Durchlässigkeit für Säuren u. Basen 393. Einfluss v. Salzen auf Rhythmus 510. 540. *Mg*-Wirkung 546. Rhythmus u. *H*-Ionen 197.
Meerestiere, Gefrierpunkt der Säfte 32. Osmoregulation 34. 625ff.
Meerwasser, Bestimmung der Reaktion 171. 195. Gefrierpunkt 33. 35. Zusammensetzung 523.
Membranen, Bildung durch Adsorption 218. 233. Einfluss auf Diffusionspotentiale 251. Halbdurchlässige 8.
Membrandiffusion v. Kolloiden 316. M. u. Membranladung 250.
Membrangleichgewichte 270. 379.
Membranhydrolyse 268. 272. 376.
Membranpolarisation 550. 567.
Membranpotentiale 251. 267. 586.
Membrantheorie der bioelektr. Ströme 579ff.
Metastabiler Zustand 52.
Mikroorganismen, osmot. Druck u. Gefrierpunkt 56.
Milch, osmot. Druck 640. 641. *Ca*-Salze 47. 345. *H*-Ionen 197. Oberflächenspannung 218. Salze 548.
Milchsäure u. Muskelkontraktion 391.
Mischen u. Quellen 313. 761.
Mittelleiter 571.
Mol 12.
Molekularbewegung, Brownsche 261. 290.
Molekulardispers 257.
Molekulargewichtsbestimmung durch Plasmolyse 61.
Monomolekulare Reaktion 149.
Muskeln, Erregbarkeit in Salzlösungen 496. 521. 536. 540. 542. 543. Fibrilläre Zuckungen 540. Gefrierpunkt 49. 50. Glatte 390. 505. 541. Innere Leitfähigkeit 390. Leitfähigkeit 441. Kontraktionstheorien 759ff. Kontraktur durch Salze 539. Osmose u. Quellung 636. Osmot. Druck 49. 79. Permeabilität 385ff. Permeabilität für Koffein. 357. Ruheströme durch Salze 502ff. 521. 539. 579ff. 594. 596. Salze im Innern 389. Säurewirkung 480. Schwellung beim Absterben 67. Thermodynamik 755ff. Thermoströme 582. Vergiftung mit seltenen Erden 484.
Muskelströme 579ff. 594. Einfluss v. Narkotika 596.

N.

Nährwert 753.
Narkose 445ff. N. v. Fermenten 458. 714. N. u. Kolloidflockung 458. 597. N. u. Permeabilität 463. 597. N. u. Ruhestrom 596.
Nebenzone bei der Kolloidflockung 298.
Negative Osmose 337.
Nerven, chem. Reizung 479. Einfluss v. Salzen auf Erregbarkeit 510. 536. Einfluss v. Salzen auf mikrosk. Bild. 512. Markaustritt bei elektr. Durchströmung 248. Mikroskop. Veränderungen bei Erregung 514. Polarisationsbild 539. Thermoströme 582. Ultramikroskop. Bild 515.
Netzstruktur 316.
Neurotrop 403. 434.
Neutralisation 115.

Neutralisationswärme 116.
Neutralsalzwirkung 150. 151. 156. 309.
Nickhautdrüsen 440.
Niederschlagsmembranen 8. 59. 62. 64. Durchlässigkeit 500.
Niere, Bromausscheidung 516. Osmot. Verhalten 80. 392. Osmot. Arbeit 762ff. Sekretion 643ff. Vitalfärbung 438.
Normalelektrode 166.
Nutzzeit 562.

O.

Oberfläche, gesättigte 208. 221.
Oberflächenaktivität 211.
Oberflächenenergie 200.
Oberflächenhäutchen 65. 218. 233.
Oberflächenspannung 199ff. O. u. Adsorption 65. 202. O. bei hydrophilen Kolloiden 305. O. u. kapillare Steighöhe 55. O. u. Löslichkeit 204. O. v. Lösungen (Tabelle) 210. 212. O. der Lösungen v. Elektrolyten 214. O. d. L. v. Kolloiden 216. O. d. L. v. Nichtleitern 211. Messung 199. O. u. osmot. Druck 71. O. physiologischer Lösungen 218. O. u. Permeabilität 415. O. d. Protoplasmas 72. 420. 422. Rhythmische Änderungen 738. O. v. Salzlösungen 310. Statische u. dynamische 205. O. bei Suspensionskolloiden 303.
Oberflächenverdrängung 214. 220.
Ödem 338. 386.
Organisation, chemische 732ff.
Organische Bindung der Salze im Ei 41. Im Serum 47. 48. In den Zellen 374.
Organosol 257.
Osmometer 7. 351.
Osmoregulation 34. 626ff.
Osmose u. Imbibition 249. 399. O. u. Ladung der Membran 249. Negative 248. 337. O. u. Quellbarkeit 249. 338. 386. 636.
Osmotische Arbeit 13.
Osmotische Kompensation 46. 377.
Osmotischer Druck u. Befruchtung 30. O. D. v. Blut 26. 28ff. 628. 641. O. D. u. Dampfdruck 16. O. D. v. Eiweisslösungen 272. 634. Erklärungen 14. O. D. u. Gasdruck 10. O. D. u. Gefrierpunkt 20. O. D. des Harns 627. 628. 640. O. D. hydrophiler Kolloide 319ff. 332. Indirekte Messmethoden 16. O. D. bei Kolloiden 265ff. O. D. in konzentr. Lösungen 24. O. D. der Lymphe 638. O. D. bei Meerestieren 32ff. 628. Messung 8. O. D. von Mikroorganismen 56. 73. O. D. u. Oberflächenspannung 71. O. D. von Organen 49. 79. O. D. bei Pflanzen 5. 42ff. O. D. u. Plasmolyse 58. 68. O. D. v. Salzlösungen 86ff. O. D. v. Sekreten 640ff. O. D. u. Siedepunkt 19. O. D. bei Süsswassertieren 38. Einfluss der Temperatur 11. Theorie 10. O. D. tierischer Säfte 28ff. O. D. tierischer Zellen 75ff. O. D. u. Wachstum 40. O. D. v. Zellen 49ff.
Oxalsäurevergiftung 545.
Oxyhämoglobin, Dissoziation 107. 371. 380. Gleichgewicht u. Temperatur 775.

P.

Palladium, Löslichkeit für Wasserstoff 15. 224. 398.
Pankreassaft, Gefrierpunkt 640. *H*-Ionen 198.
Paramaecien, Lebensdauer 196. Permeabilität für Basen 394. Vergiftung mit Säuren 480.
Partialdruck, osmotischer 23.
Parthenogenese durch Cytolytica 411. 495. P. durch Säuren 481. P. durch Salze 494. 520. Künstliche 196. 411. 543.
Peptide, Salzbindung 175. P. als amphotere Elektrolyte 138. Fermenteinfluss 672. 682. 691.
Peptisation 293.
Periodische Vorgänge 738.
Permeabilität, allgemeine Regeln 250. P. u. Befruchtung 439. P. u. Funktion 438ff. P. u. Furchung 439. Methoden der Messung 350ff. P. u. Narkose 463. 597. P. u. Oberflächenspannung 415. Physikalische 414. 438. Physiologische 414. 438. P. u. Plasmolyse 350. P. für Säuren 67. 393. 481. P. u. Temperatur 443. 773. P. und Tod 62. 67. P. der Zellen 350ff.
Permeabilitätsfaktor 352.
Pfeffersche Zelle 9. 59.
Pflanzenströme 589.
Pflanzenzellen, Durchlässigkeit 359ff. 422. 442. 444. Einflüsse v. Salzen auf Entwicklung 525. 538. Einflüsse v. Salzen auf Permeabilität 517. 543. Permeabilität für Alkaloide 356.
Phasengrenzkräfte 570ff.
Phosphate, Gleichgewichte 131. 132. 133.
Phosphatgemische 169.
Photochemie 767.
Physiologische Kochsalzlösung 32. 80. 522.
Pigmentbewegung in Fischschuppen 506.

Plasmahaut beim Absterben 67. Bildung 64. 233. Durchlässigkeit 67. 350ff. Pl. als Eiweissmembran 424. Gerbung 531. Pl. als Haptogenmembran 233. Künstl. Veränderungen 66. 67. 443. Pl. als Kolloidmembran 473ff. Pl. als Lipoidhaut 403ff. 412. 422. Pl. als Lösungsmittel 398ff. Pl. als Molekülsieb 396. Pl. als Niederschlagsmembran 62. 233. Pl. als Ultrafilter 428.
Plasmolyse 58. Einfluss der Zellulosemembran 68. Pl. u. Permeabilität 350. 359ff.
Poikilosmotische Tiere 37.
Polarisation an der Grenze zweier Lösungsmittel 551. 570ff. P. an Elektroden 553ff. P. an Membranen 550. 567. P. der Haut 451.
Polarisationsstrom der Nerven 592.
Porentheorie der Plasmahaut 396.
Präzipitin 340.
Pressäfte, osmot. Druck 49.
Principe du travail maximum 677. 748.
Prinzip v. beweglichen Gleichgewicht 678. 774.
Pseudolösungen 262.
Psychogalvanischer Reflex 441. 592.
Puffer 168. P. im Blut 187. 193.
Puffergemische 118. 169 (Tabelle).
Purine, Dissoziation 135. 138.

Q.

Quellbarkeit u. Osmose 249. 338. 386. 636.
Quellung 312ff. 334. 337. Qu. v. Bindegewebe 338. Qu. u. Doppelbrechung 759. Freie Energie 761. Qu. u. Mischung 313. 761.
Quellungsdruck 313. Qu. bei tier. Zellen 82. Qu. u. Plasmolyse 70. 73.
Quellungswärme 314.
Quellungswasser in Zellen 85.

R.

Reaktion, aktuelle 179. R. des Meerwassers 171. 195. R. organischer Flüssigkeiten 175ff. Bimolekulare 153. Gekoppelte 732. 765. Irreversible 103. 106. Monomolekulare 149. Reversible 103. Umkehrbare 103. Unfreiwillige 764.
Reaktionsgeschwindigkeit 104. 146ff. R. u. Diffusionsgeschwindigkeit 706. R. u. Druck 776. R. u. Lösungsmittel 704. R. u. Temperatur 769.
Reaktionsisochore 106.
Reaktionsisotherme 106.
Reaktionskoppelung 732. 765.
Reaktionsregulatoren 118. 168. R. im Blut 187. 193.
Reibung, innere u. Diffusion 622. Innere v. Elektrolytlösungen 619. R. bei Kolloiden 303. 306. Innere, Einfluss von Salzen 310.
Reizbewegungen bei Pflanzen 5. 70.
Reptilien, Gefrierpunkt des Blutes 33. 34. 38.
Resistenz v. Blutkörperchen 76. 77. 490.
Resorption 607ff. R. aus der Bauchhöhle 392. 632. R. im Darm 391. R. u. Elektroendosmose 253. R. durch die Haut 625ff. R. durch die Haut, elektr. Einflüsse 250.
Reversible Elektroden 159.
Reversible Reaktionen 103.
RGT-Regel 770.
Rhythmische Vorgänge 738.
Rhythmische Bewegungen u. *H*-Ionen 194.
Ringersche Lösung 521.
Rohrzucker, Giftwirkungen 526.
Ruheströme v. Herzen 505. R. des Muskels 502ff. 521. 539. 579ff. 594. Membrantheorie 579ff. Einfluss v. Narkotika 457. 464. 596.

S.

Säuren 90. Durchlässigkeit v. Pflanzenzellen 364. Durchlässigkeit tier. Zellen 393. Giftigkeit 479ff. Parthenogenet. Wirkung 411. Schwache, Dissoziation 113. Stärke 111.
Säure—Alkalikette 163. Anwendung 174.
Säureeiweiss 321.
Säurekapazität v. Blut 190.
Säurewirkungen, physiologische 67.
Salze, Einfluss auf Hämoglobin 111. Organ. Bindung 174. 374. Organ. Bindung im Ei 41. Organ. Bindung im Serum 47. Verhalten innerhalb von Zellen 374. 379ff. Physiolog. Wirkungen 484ff.
Salz—Eiweissverbindungen 174. 374ff.
Salzfieber 548.
Salzsäure, freie 150.
Sauerstoff, Einfluss der Konzentration 777.
Schaukelmethode 182.
Schlieren 8.
Schüttelinaktivierung v. Fermenten 219.
Schützsche Regel 726.
Schutzkolloide 344.

Schweiss 197. 640.
Schwermetallionen, elektrochem. Bestimmung 165.
Schwermetallsalze, Giftigkeit 226. 474ff. 485. Wirkung auf Eiweiss 326. Wirkungen auf Fundulusei 527ff.
Sedimentierung 298.
Seeigel, Entwicklungsgeschwindigkeit 196.
Seeigeleier, Atmung 735. 737. Befruchtung 196. Cytolyse in Salzlösungen 535. Einfluss v. Salzen auf O_2-Verbrauch 543. Entwicklung in Salzlösungen 537. 543. 544. Leitfähigkeit 439. O_2-Verbrauch 196. 354. 543. O_2-Verbrauch u. Narkose 462. Permeabilität 394. 439. Pigmentaustritt 493. Pressaft 458. Salzeinflüsse 520.
Sekrete, osmot. Druck 640. *H*-Ionen 197.
Sekretion 639ff. S u. Elektroendosmose 253.
Sekundäre Verfestigung 342.
Selbstregulation 729. 739.
Seltene Erden, Einfluss auf Blutkörperchen 254. 483. Wirkung auf Kolloide 327. Einfluss auf Membranpotentiale 252. 568. Wirkung auf Muskeln 484. Einfluss auf Permeabilität von Pflanzenzellen 517.
Semipermeable Membran 8.
Serum, *Ca*-Salze 345. Gefrierpunkt 29.
Serum, Löslichkeit in 124. 127. Oberflächenspannung 218. Verhalten der Kohlensäure 47. Zustand der Salze 47. 377.
Siedepunkt u. osmotischer Druck 19.
Sol 257.
Solvattheorie 305. 311.
Speichel 640.
Spermatozoen, elektr. Ladung 300. S. und *H*-Ionen 196. Kataphorese 474. S., osmot. Druck 76. 79. 84. Salzwirkungen 500.
Stabilität von Kolloidlösungen 303. 343.
Stärke, Quellung 314. 317. 542.
Stalagmometer 201.
Steighöhe, Messung 200.
Steinbildung 345.
Stroma, Analyse 426. Ausflockung 483. St. der Blutkörperchen 409. Physiolog. Bedeutung 734ff. Volumen 85.
Struktur der Zelle 734ff.
Stufendissoziation 120.
Submikronen 261.
Süsswassertiere, Osmoregulation 38. 626ff.
Suspensionskolloide 276ff.
Suspensoide 276.

T.

Teilungskoeffizient 400. Messung 404. 412. T. v. Narkotika 412. 451ff.
Temperaturoptimum 711. 773.
Tensimeter 18.
Teslaströme, Erregung durch 556.
Thermoneutralität der Salzlösungen 126.
Thermoströme v. Muskeln u. Nerven 582.
Titration 130. 133. 145. 176.
Titrationsazidität 177.
Titrierbares Alkali 377. 603.
Totenstarre 759. 760.
Toxin u. Antitoxin 341.
Tränen, *H*-Ionen 197.
Transport, elektrischer 235ff.
Transsudate 638.
Tropfige Entmischung 125. 312.
Tropfmethode 201.
Turgeszenz 70. 634.
Turgor bei Pflanzen 70. T. bei Tieren 82. 634. T. u. elektroosmot. Druck 255.
Tyndallphänomen 258. 313. 460.

U.

Überführungszahl 98.
Übergangsreihen 323. 487.
Übersättigung 52.
Übertragungskatalyse 694.
Ultrafiltration 274. U. in der Plasmahaut 428.
Ultramikronen 261.
Ultramikroskop 260.
Umkehrbare Elektroden 159. 160.
Umkehrbare Reaktionen 103.
Unregelmässige Reihen 297.
Unterkühlung von Geweben 50ff. U. u. Kapillarität 54. U. v. Lösungen 51.
Urate 123.

V.

Vakuolenhaut 65.
Vasomotorische Centra, *H*+-Einfluss 194.
Verdünnungsgesetz 102. 114.
Verfestigung, sekundäre 342.
Verseifung 152. 310. 322. 453.
Verteilung u. Adsorption 406. V. v. Chloroform im Körper 403. V. v. Elektrolyten auf 2 Lösungsmittel 552. V. u. Haftdruck 415ff. V. v. Narkotika 449. 451ff. V. v. Salzen, Membraneinfluss 269ff. V. u. Permeabilität 403ff. V. zw. Zelle u. Zellumgebung 411.
Verteilungspotentiale 243.
Verteilungsquotient 400. Messung 404.

Verteilungssatz 400.
Viskosität, Einfluss v. Salzen 310. V. v. Elektrolytlösungen 619. V. bei Kolloiden 303. 306.
Vitalfärbung 426ff. V. des Darms 615. Einfluss v. Salzen 519. V. der Niere 644ff.
Vögel, Gefrierpunkt des Blutes 34.
Vorticellen, Bewegungen 507.
Vorzone der Kolloidflockung 297

W.

Wabenstruktur 316. 734.
Wachstum u. osmot. Druck 40.
Wärmetheorem 750.
Wärmetönung 742.
Wanderungsgeschwindigkeit von Ionen 98. (Tabelle) 101. W. von Kolloiden 236. 280.
Wasser, Dissoziation 127. 164. Dissoziation u. Temperatur 184. Dissoziationskonstante 162. 164. W. als kolloide Lösung 259. Konstitution 311. 323.
Wasseranziehungsvermögen 16. 311.
Wasserbindung an lebende Zellen u. elektroosmot. Druck 255.
Wasserstoffelektroden 163.
Wasserstoffionen, Einfluss auf d. Atmung 192. W. u. Bastardierung 197. W. u. Blutgerinnung 194. W. u. Darmbewegung 194. W. u. Entwicklung 196. Wirkung auf Enzyme 717. Herstellung best. kleiner Konzentrationen 118. 169. W. im Meerwasser 171. 195. W. in organ. Flüssigkeiten 175ff. W. u. Parthenogenese 196. W., quantit. Bestimmung 144ff. W. u. rhythm. Bewegungen 194. W. u. Sauerstoffverbrauch 196. W. in Se- u. Exkreten 197.
Wasserstoffionenexponent 172.
Welken von Pflanzen 70.
Wertigkeitsregel 237.
Widerstand, chemischer 144.
Wirbellose, Gefrierpunkt 33. 38.

Z.

Zellstroma, Volumen 85.
Zellstruktur 468.
Zentraldruck bei Pflanzenzellen 71. Z. bei tier. Zellen 82.
Zentralnervensystem, Durchspülungsflüssigkeiten 545. 547. Einfluss v. *Ca*-Ionen 545. Einfluss v. Chlorionen 515.
Zonen, Liesegangsche 316. Z. L., bei Tieren u. Pflanzen 317.
Zonenphänomene bei der Flockung 300.
Zwischenreaktion 694ff. 721.
Zwitterion 134.

Druck von Poeschel & Trepte in Leipzig.

LIBRARY INSTITUTE